AUS DEM ST. GALLISCHEN SANATORIUM FÜR LUNGENKRANKE
AUF WALLENSTADTBERG
(CHEFARZT: DR. MED. FELIX STÄHELIN)

TUBERKULINSTUDIEN MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER RANKESCHEN ALLERGIE-STADIEN II UND III

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

OTTO WILD
VON OBERUZWIL (ST. GALLEN)

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1925

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von
Professor Dr. Rudolf Stähelin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus: Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Band 60

Die primäre, erfolgreiche Infektion des menschlichen Organismus mit Tuberkelbacillen ruft, — analog den experimentellen Ergebnissen am Tiere —, eine spezifische, tuberkulöse Neubildung hervor und zwar zumeist am Orte der Insertion[2, 4, 5, 22, 28, 42, 43, 9]). Der erste tuberkulöse Infekt der Lunge zeitigt einen Herd von Hirsekorn- bis Haselnußgröße, der relativ reizlos im anschließenden gesunden Gewebe liegt[2, 24, 36, 48, 58]). Histologisch handelt es sich um eine tuberkulöse Pneumonie[67, 68]). In der Folge erkranken die regionären Lymphdrüsen und stehen dann mit ihren Veränderungen auch klinisch im Vordergrunde[1, 2, 9, 28, 48, 58]). Dabei nimmt der Beteiligungsgrad in der Kette der Drüsen mit zunehmender Entfernung vom primären Herde ab[68]).

Der Lymphweg führt stets mit Notwendigkeit in die Blutbahn. Schreitet die Krankheit fort, so reihen sich daher an die erste Periode hämatogene Metastasen an. Daneben bestehen in diesem Stadium die übrigen anatomischen Möglichkeiten des Einbruches in den gesamten Blutkreislauf, sowie in die vorgebildeten Kanal- und Höhlensysteme der Organe und des Körpers. Es gesellen sich somit zu den Propagations-Modi per continuitatem und via Lymphwege zwei neue Straßen: die hämatogene und die intracanaliculäre *Rankes*. Die Phthise hat, anatomisch gedacht, den Gipfelpunkt erreicht und ist zur Allgemeinerkrankung herangereift.

Das Bild der klassischen Lungenschwindsucht zeigt ein vollständig anderes Gesicht. Ein massiger Krankheitsherd in dem einen Organe überragt in abundanter Weise alle sonst etwa im Organismus zerstreuten Antworten des Körpers auf die im Blute kreisenden Tuberkelbacillen[51]). Die Expansion des tuberkulösen Prozesses hält sich im wesentlichen an die Röhren- und Höhlenbildungen.

Mit der erlittenen, ersten Infektion ändert sich die Reaktionsart des Körpers. Er wird allergisch, tuberkulinempfindlich[34, 35, 41, 44, 45, 63, 64]). Die neue Kampfweise überwindet die optimale Superinfektion[45, 76, 77]). Dabei strebt der Akuitätsgrad der entzündlichen Veränderungen innerhalb der Lymphdrüsen einem Maximum zu, das dem Virus zu den Verbreitungswegen Tür und Tor öffnet. Die erworbene, relative Immunität ist somit den allergischen Vorgängen zum mindesten zugeordnet[1, 2, 13, 28, 39, 68]).

Im weiteren Verlaufe werden die hämatogenen Ableger immer seltener, und am Ende dieser anatomisch-immunbiologischen Reihe steht die isolierte Phthise. Relative Immunität und Tuberkulinempfindlichkeit sind absolut gemessen erhalten. Das Verhältnis zwischen Herd- und Lymphdrüsenerkrankung hat sich jedoch gegenüber dem primären Stadium der Tuberkulose sowohl in bezug auf Massigkeit als Akuität gerade umgekehrt.

Die Dreiteilung des Krankheitsverlaufes stammt von *J. Petruschky*[59, 60]) und wurde von *Hamburger*[28, 29, 32]), *v. Pirquet*[65]), *Liebermeister*[51]) und *K. E. Ranke*[68, 69, 70, 71]) aus-

gearbeitet. *Ranke* untersuchte als erster die Histologie der drei Stadien in diesem Zusammenhange und stellte Parallelen auf zu seinen Beobachtungen am Krankenbette. Die regionär affizierten Lymphdrüsen bilden das wesentliche Ausgangsmaterial. Sie tragen „als Hauptgrundlage aller Bildungen das Epitheloidgewebe". Dasselbe resultiert als Endeffekt aus der Einwirkung eines streng lokalisierten Entzündungsreizes auf das lymphatische Gewebe. Dieser gefäßlose, lymphocytenarme Haufen epitheloider Zellen ist im ersten Stadium der Tuberkulose an seiner Peripherie umkleidet von einer vascularisierten, hyperämischen und lymphocytär infiltrierten Zone. In diesem Gebiete treten die alterativen und proliferativen Veränderungen gemäß der Abnahme der Viruskonzentration mit der Entfernung vom Herdmittelpunkt in erheblich geringerem Ausmaße in Erscheinung. *Ranke* nennt dieses Randbild mit *Schminke* perifokale Reaktion (kollaterale Entzündung von *Tendeloo*, cirkumfokale Entzündung *Schmorls*[80, 85]). Die perifokale Reaktionszone dokumentiert sich im histologischen Präparate besonders stark durch die späteren entzündlich-produktiven Vorgänge. Zur Zeit der Abheilung, also nachdem die tuberkulöse Noxe Gelegenheit hatte, sich während einer kürzeren oder längeren Dauer auszuwirken, setzt die Bildung von fibrillärem Bindegewebe ein. Dieser Prozeß erstreckt sich dabei beträchtlich über die histologisch nachweisbaren Grenzen der früheren, entzündlichen Infiltration hinaus. Die äußere, infolge der geringeren Giftkonzentration am wenigsten mitgenommene Schicht epitheloider Zellen leistet durch fibröse Umwandlung ein weiteres Plus an die bindegewebige Einscheidung des Herdes, das später evtl. noch eine hyaline Degeneration erfahren kann. So wird eine breite Abkapselung herbeigeführt und die Heilung durch Einschluß der Erreger und Verriegelung der Ausbreitungsbahnen ermöglicht.

Im übrigen ist das Schicksal des epitheloiden Gewebes, das von *Ranke* nach dem Beispiel *v. Orths* als Resultante zwischen Giftwirkung und Fremdkörperreiz auf das Gewebe gedacht wird, ebenfalls in Abhängigkeit von der Virusgröße. Es besteht entsprechend der In- und Extensität der sekundären Veränderungen eine Parallele zum Grade der perifokalen Infiltration. Tritt Verkäsung auf, dann finden wir den Kern des Komplexes der epitheloid umgewandelten Zelle stets zuerst betroffen. Das Zentrum des Knötchens und dieses überhaupt halten folglich den Ort der maximalen Virushöhe im Sinne *Tendeloos*[85]) inne. Mit dem sinkenden Potential nach der Peripherie hin nimmt auch die Verkäsungsintensität ab. Der Rand des tuberkulösen Käses zeigt unvollständig abgestorbenes Zellmaterial in Form der Kernfragmente. Nach außen zu von dieser Zone gliedert sich bei fortschreitendem Kampfe innerhalb des primären Stadiums stets ein epitheloider Saum an. Das epitheloide Element fehlt nur bei gänzlich abgekapselten Käseherden der primären Tuberkulose. Der Koagulationsnekrose fällt demnach nur vorher in dieser Richtung umgestaltetes Gewebe anheim. Dem käsigen Tode kann die Verkreidung, Verkalkung und Verknöcherung[67]) folgen.

Vergleicht man die Histologie der Drüsentuberkulose im Anschluß an den Primäraffekt mit den histio-cytären Äußerungen der Tuberkulose in der späteren Generalisationsperiode, so ergibt sich, daß die perifokale Entzündung und etwa parallel die Verkäsungstendenz mit der Annäherung an die Acme des zweiten Stadiums in stetem Wachstum begriffen sind. Jenseits des Gipfels blassen diese Qualitäten allmählich ab bis zum torpiden, miliaren Tuberkel, trotz dem ausgedehntesten Befunde im Einzugsgebiete. Auch die Abkapselung bleibt aus oder bewegt sich in minimalen Dimensionen. Als Zeichen schwerer, chronischer Schädigung durch die vom Organherde reichlich abfließende Noxe besteht ein desquamativer Sinuskatarrh und Rarefikation des lymphatischen Gewebes.

Die tuberkulöse Histogenese wäre nach dem eben und früher Gesagten eine Funktion der infektiösen Reizgrößen und der Zeit. Sie würde also von denselben Faktoren regiert, wie jede Erscheinungsform einer Allergie. *Ranke* spricht deshalb von den Gewebsallergien: I, II und III.

Die allergischen Leistungen des tuberkulös-infizierten menschlichen Organismus — als solche gemeint — sind in Form der Allgemein-, Herd- und Hautreaktion zur Genüge beschrieben worden. ([18, 20, 30, 44, 45, 64 u. a.]) Nun verhält sich aber nach *Ranke* die allgemeine Allergie analog den verschiedenen Gewebsallergien[72]). Die Tuberkulin-, resp. die Stichreaktionen der Haut, welche

histologisch „alle Übergänge von uncharakteristischer Entzündung zu anatomischer Tuberkulose“ zeigen[49]), müßten demnach jene Qualitäten annähernd widerspiegeln, die der perifokalen Entzündung des entsprechenden Stadiums zu eigen sind; also maximaler Ausfall auf der Höhe der sekundären Periode, minimaler zur Zeit der vollkommen isolierten Organphthise. Nach den klinischen Erhebungen sollen hingegen die zugeordneten Allgemein- und Fieberreaktionen gerade im umgekehrten Verhältnis ablaufen; geringe Allgemein- und Fieberreaktionen im Bereiche der Allergie II; dagegen stärkste Erscheinungen auf kleine und kleinste Dosen (ein Millionstel Milligramm) nach Eintritt der 3. Reaktionsweise[72]).

Dieser Arbeit ist die Frage vorgelegt, ob mit Hilfe von subcutanen Tuberkulininjektionen nach Maßgabe der oben skizzierten Regel unter den Lungenphthisen die Formen des Allergiegrenzgebietes II—III zu erschließen sind, und damit prognostische Daten gewonnen werden könnten. Das hat zur Voraussetzung, daß der Ausfall der Tuberkulinreaktion wirklich der Ausdruck einer spezifischen Empfindlichkeit, zum mindesten des untersuchten Gewebes ist. In unserem Falle müßte diese Bedingung durch die Haut erfüllt werden. Diese Frage ist oft verneint, aber auch häufig bestätigt worden; ein Umstand, der Anlaß gab, diesen Punkten nachzugehen.

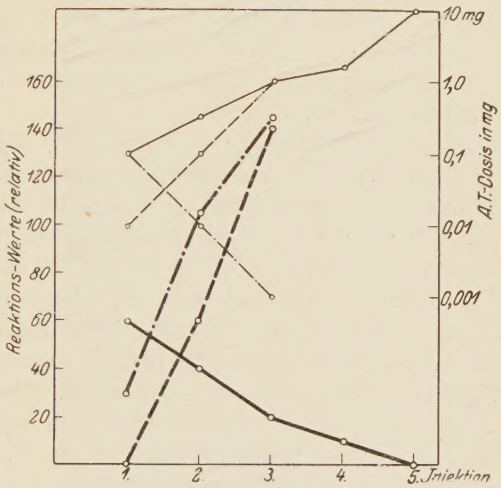

Abb. 1. Sensibilisation, Desensibilisation und proportionale Kurve.

——— K. G. Nr. 3416. — — — K. G. Nr. 3326.
– – – – K. G. Nr. 3450. Fein ausgezogene Linie: A.T.-Dosis. Dick ausgezogene Linie: Reakt.-Werte.

Jede Untersuchungsmethode, die auch nur teilweise subjektiv gewonnene Werte registriert, leidet an erhöhter Gefahr fehlerhafter Aufzeichnung. Ein Blick auf das gewählte Thema belehrt sofort über den Reichtum an subjektiven Komponenten der zur Verfügung stehenden Untersuchungsmittel. Demgegenüber darf ich hier anführen, daß ich seit $1^1/_2$ Jahren mit der erforderlichen Technik arbeite. Vielfältig sind auch die *Schwierigkeiten objektiver Natur*, die sich der Bearbeitung der Frage entgegenstellen. Die hier erwünschte, seit der ersten Tuberkulinära[19, 33]) sonst so gefürchtete Herdreaktion sollte im Umfange der therapeutischen Breite erzielt werden. Die Autoren empfehlen langsame Steigerung der Dosen[3 u. v. a.]). Der tuberkulöse Körper kann jedoch schon die 1. Tuberkulinapplikation mit einer lokalen und allgemeinen *Sensibilisation* beantworten. [Sekundäre Reaktion von *v. Pirquet*[16, 23, 27, 31, 32, 53, 57]).] Aber auch eine *Desensibilisation* ist möglich. [Immunität der Anergisten[13]).] An den Patienten: Krankengeschichten Nr. (K. G. Nr.) 3416, 3326, 3450 wurden in 1—2wöchigen Intervallen abwechslungsweise am linken oder rechten Oberarm

subcutane Tuberkulininjektionen vorgenommen. Im allgemeinen sind die Leistungen der Cutis auf Tuberkulin von der Dosenhöhe abhängig. Die Stichreaktionen fallen nun bei Nr. 3416 trotz stetig gesteigerten Dosen immer kleiner aus; bei 10 mg Tuberkulin wird jede nachweisliche Reaktion vermißt. Ein umgekehrtes Verhalten kommt dem Pat. Nr. 3326 zu; trotz fallenden Tuberkulinquantitäten wächst die Stichreaktion mit jeder neuen Injektion; er sensibilisiert. Nr. 3684 hält etwa Schritt mit der gespritzten Tuberkulinmenge; er liefert eine proportionale Kurve. Abb. 1 zeigt das Protokoll aller 3 Fälle in Form von Kurven. Die lokale Sensibilisation resp. Desensibilisation illustriert Fall K. G. Nr. 3684. Derselbe erhielt eine therapeutische Tuberkulinkur. Auf 0,001 mg subcutan am linken Oberarm tritt positive Stichreaktion auf. Sie flaut nach 3 mal 24 Stunden ab; 5 Tage später wird dieselbe Dosis am rechten Oberarm gesetzt. Daraufhin kann rechts, obwohl frühere, gleichwertige Tuberkulininsertionen positive Resultate zeitigten, keine Reaktion abgelesen werden, während links die 5 Tage alte Injektionsstelle aufflammt und erst nach 4 Tagen vollends erlöscht.

Um gröbere Fehler zu vermeiden, wurde deshalb die 1 malige *Standarddosis* von 0,1 mg Alttuberkulin Koch gewählt. Sie kommt der Anfangsdosis der Autoren gleich oder nahe und deckt sich mit der initialen Spritze der „Davoser-Reihe“[3, 6, 7, 37, 47, 72]. Andrerseits glaubten wir es nicht unterlassen zu dürfen, vorerst eine cutane Prüfung der Tuberkulinempfindlichkeit vorzunehmen, um etwa außergewöhnliche Grade von Überempfindlichkeit ausschließen zu können. Die dadurch bedingte allgemeine Sensibilisation ist wohl in der Regel auf Grund der meist unbedeutenden Tuberkulinresorption minimal. Bei 3 Patienten mit negativer Tuberkulinreaktion nach *v. Pirquet* war denn auch die stets nach einem mehr als 4tägigen Zeitintervall gesetzte, subcutane Tuberkulineinverleibung erfolglos, während die nächste 2. und gleichwertige Spritze dank der nun erfolgten Sensibilisation eine positive Stichreaktion auslöste. Die subcutane Methode ist also in bezug auf Sensibilisation der cutanen überlegen. Dann ist noch zu erwähnen, daß nach *Frehn*[23]) die Fähigkeit zu sensibilisieren beim klinisch Gesunden am höchsten ausgeprägt ist und mit der Schwere der Erkrankung abnimmt. Ein evtl. Fehler könnte sich folglich nur bei leichten Fällen störend bemerkbar machen. Wurden die Ergebnisse multipler Injektionen verwendet, so geschah es nur, wenn die Stichreaktionen den Charakter der proportionalen Kurve trugen.

Die cutane Vorprüfung bot weiterhin Gelegenheit, eine *Reihe anderer Fehlermöglichkeiten* zu eruieren und zu berücksichtigen. Die dabei verwendete Technik entspricht den Vorschriften *v. Pirquets.*

Die Tuberkulinreaktion der Cutis kann histologisch einer aspezifischen Entzündung vollends gleichen. Für diesen Fall sind alle jene Momente, insbesondere der Grad der Vascularisation, welche die Morphologie eines Entzündungsprozesses beeinflussen können, ebenfalls eo ipso geltend zu machen. Demgemäß besteht die Möglichkeit, daß bei demselben Menschen mit den wechselnden *Hautregionen*, deren anatomischer Aufbau differiert, verschiedene Äußerungen auf Tuberkulin erfolgen[23, 38, 75]). In auffallendem Maße variierten die gleichzeitig angelegten cutanen Reaktionen bei der weiblichen Patientin

K. G., Nr. 3794, mit Hilusdrüsentuberkulose. Die Scarificationen wurden an der Beuge- und der Streckseite des rechten Oberarmes vorgenommen. Die beiden obersten Bohrstellen erhielten als Beschickung reines Alttuberkulin Koch, die distal folgenden einen alkoholischen Extrakt aus AT., der Volumenseinheit nach auf AT. eingestellt; die dritten Stellen AT. in 10proz. Konzentration und die distalsten 10fach eingeengte Glycerinbouillon. Die Abb. 2 und 3 erläutern das Resultat sprechend. Die lateralen, also an der Streckseite gesetzten Tuberkulininsertionen weisen hochrote, deutlich infiltrierte, lymphangitische Stränge auf, die, nach hinten zu verlaufend, der Beugefläche zustreben.

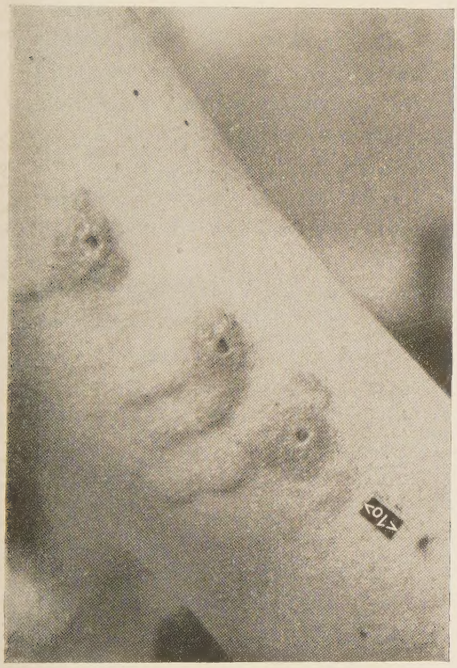

Abb. 2. *Pirquet*sche Reaktionen an der Streckseite des Oberarms (rechts). Fall K. G. Nr. 3794.

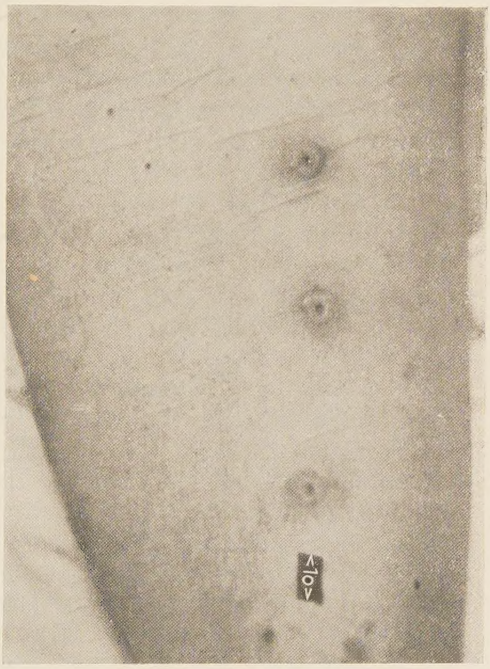

Abb. 3. *Pirquet*sche Reaktionen an der Beugeseite des Oberarms (rechts). Fall K. G. Nr. 3794.

Von der alkoholischen Tuberkulinextrakt-Reaktion gehen sogar 2 Stränge nach derselben Richtung ab. Das der Bohrstelle konzentrische und an der Reaktion mitbeteiligte Gebiet ist gleichfalls von starker Rötung und hohem Infiltrationsgrade. Die unmittelbare Umgebung des fast kreisrunden und wie gestanzt erscheinenden Bohreffektes zeichnet sich fernerhin noch aus durch eine etwa blasig-prall veränderte Oberhaut mit gelblichem Farbton und transparenten Eigenschaften. Diese Zeichen der Exsudation sind auch an den medialen Tuberkulinpapeln nachzuweisen, und zwar nur in wenig geringeren Dimensionen. Hingegen lassen sie einen lymphangitischen Anteil völlig vermissen. Auch die übrige in den allergischen Vorgang einbezogene Cutis ist von geringerer Ausdehnung und erheblich schwächerer Rötung, Infiltration und Erhabenheit.

Der Mangel dieser Partie an Relief ist durch die photographische Platte deutlich festgehalten. Die Kontrollstellen sind auf der Abbildung nicht sichtbar. Der Fall demonstriert zunächst den aspezifischen Einfluß lokaler anatomischer Eigenarten der Haut — hier also des Lymphgefäßsystems — im Ausfall der Pirquetschen Reaktion. Auch vasomotorische und neurotische Komponenten werden in diesem Sinne angeführt[10, 11, 14, 72, 74]). Ob bei den vorliegenden Resultaten diese Annahme zur Erklärung nach Abzug des aspezifischen lymphogenen Anteils genügt, dürfte bezweifelt werden. Einmal ereignete sich die unspezifische primäre Cutanreaktion, wie sie weiter unten beschrieben werden wird, im Bereiche des Durchschnitts. Ferner können sich die lateralen Cutanreaktionen trotz eines ausschließlich auf die Streckseite lokalisierten Lichen pilaris sogar um weniges schwächer einstellen. (Fall K. G., Nr. 3798, 3771.) Nun sind aber die Papillarcapillaren im Bereiche des Lichen pilaris nach *Otfried Müller*[56]) erweitert und mit Capillaraneurysmen behaftet; es muß also nach Maßgabe der Erweiterungen eine verlangsamte Capillarströmung resp. Stauung bestehen, so daß ein Überwiegen der Tuberkulinreaktion im affizierten Hautgebiete als Regel zu fordern wäre. Leider führt der Abschnitt über Topographie des Müllerschen Werkes nur die Streckseiten der Extremitäten an und läßt die uns interessierende Beugefläche außer acht.

Nach *Tendeloo* besteht die Annahme zu Recht, daß die Viruskonzentration mit der Entfernung vom Herdzentrum abnimmt. Auf die Cutanreaktionen angewendet, resultiert für die Tuberkulininsertion der Streckseite eine deutlich positive Reaktion auf niedrigere Tuberkulinkonzentrationen, da die Cutis die Tuberkulinreizwirkung noch in relativ großem Abstande vom Zentrum des Agens und ohne besondere lymphangitische Propagation beantwortet, während an der medialen Seite die Haut innerhalb derselben Distanzen sowie ganz hart neben der zentralen Papel in Ruhe verharrt. Mit anderen Worten, die spezifisch-allergische Leistung wechselt mit der Topographie der als Testobjekte herangezogenen Zellkomplexe. Diese Möglichkeit erscheint nicht als außergewöhnlich, wenn man nur bedenkt, daß das Schockgewebe des Meerschweinchens im anaphylaktischen Versuche im wesentlichen auf die Bronchioli respiratorii und jenes des Hundes auf die Leber beschränkt ist, obwohl sich Endothelien und glatte Muskulatur im ganzen übrigen Körper in großer Menge vorfinden.

Die *vasomotorischen Verhältnisse* scheinen den Wert der Pirquetschen Reaktion in ihrem Ausfalle überhaupt kaum regelmäßig und in größerem Maße zu beeinträchtigen. 100 Pirquetsche Reaktionen an Fällen, behaftet mit isolierten Phthisen, in allen Stadien Turbans, wurden systematisch in Anlehnung an die v. Groersche Hautreaktion[26, 55]) in der Weise durchgearbeitet, daß die Kontrolle mit konzentrierter Nährglycerinbouillon angelegt wurde. Die Herstellung der Bouillon geschah durch Einengen von 5proz. Glycerinbouillon, wie sie in üblicher Weise zur Gewinnung von Alttuberkulin als Kulturboden verwendet wird, im offenen Wasserbade auf ein Zehntel des Ausgangsvolumens. Das Produkt ist dickflüssig, dunkelbraun, klar und entspricht gewissermaßen einem „Leertuberkulin". Die Antwort der Haut auf das „Leertuberkulin" unmittelbar nach dem Insulte bezeichne ich als primäre, unspezifische Reaktion und benütze in der Folge für diesen Ausdruck die Abkürzung: p. u. R. Quaddel und

Rötung der Bouillonbohrstellen wurden nach Verstreichen von 15 Min. mit der Schublehre der Fläche nach ausgemessen; die Intensitäten der Rötung sowie der Erhabenheit der Quaddel geschätzt und mit 1—4 Einheiten protokolliert, wobei auch halbe Einheiten berücksichtigt wurden, d. h. ein Wert zwischen + + und + + + wurde als 2,5 Einheiten notiert. Die Gesamtwerte für Rötung und Quaddel ergaben sich aus der einfachen Formel: Fläche × Intensität der Rötung resp. Papel. Dieselbe Methodik kam auch in Anwendung bei der Klassifikation der cutanen Reaktion nach *v. Pirquet*, mit reinem Tuberkulin ausgeführt. Dabei trat der Wert für Infiltration an Stelle jenes der Quaddelerhabenheit. Die Berechtigung für dieses Vorgehen erhellt aus der Betrachtung, daß Maße, die sich unter Zuhilfenahme der Palpation ermitteln lassen, schlechthin einem dreidimensionalen Gebilde angehören müssen. Die einfache Identifizierung der Infiltrationsstärke mit der 3. Dimension dürfte darum dem absoluten Werte am nächsten kommen. Der Einfachheit halber sei hier ein Beispiel der Verrechnung einer Reaktion angeführt:

a) Rötungswert einer p. u. R.
Rötungsfläche . . . . . = 400 qmm
Rötungsintensität = + bis ++ . . . . . = 1,5
Wert = 400 × 1,5 . . . . . = 600

b) Quaddel- resp. (Infiltrat-)Wert einer p. u. R.
Quaddelfläche . . . . . = 36 qmm
Quaddelerhabenheit = +++ . . . . . = 3
Wert = 36 × 3 . . . . . = 108

Das Ablesen der Tuberkulinpapel erfolgte nach 1 mal und 2 mal 24 Stunden. Da das Maximum der Reaktion zumeist erst nach 2 Tagen erreicht wird, fanden beim Vergleiche der p. u. R. mit den Leistungen der Cutis auf Tuberkulin die nach 48 Stunden erhobenen Daten Verwendung. Die Protokolle sind, der Raumersparnis halber, gleich in Kurvenform wiedergegeben (Abb. 4). Die Rötungs- und Quaddelwerte der primären, unspezifischen Reaktionen wurden je als besondere Kurve eingezeichnet, während die Tuberkulinpapeln, um das Bild nicht unnötig zu komplizieren, nur in Form der Indexkurven registriert sind. Als Rötungsindex ist das Verhältnis des Rötungswertes der Tuberkulinpapel zu jenem der p. u. R. bezeichnet; also: $\frac{\text{Rötung der Tuberkulinpapel}}{\text{Rötung der p. u. R.}}$. Der Papelindex entspricht im gleichen Sinne der Beziehung: $\frac{\text{Infiltrationswert der Tuberkulinpapel}}{\text{Quaddelwert der p. u. R.}}$.

Es war nicht unwahrscheinlich, daß die Ergebnisse der primären unspezifischen Reaktionen, geordnet nach Wertklassen und Häufigkeit, einer Variationsreihe entsprechen könnten, von der Gestalt der Zufalls- resp. Binominalkurve. Es zeigte sich jedoch, daß der Kurve der Rötungswerte der aufsteigende Schenkel, welcher der binominalen Verteilung zu eigen ist, überhaupt fehlt (Abb. 4). Am zahlreichsten erwiesen sich die minimalen Werte und schon innerhalb der relativ niedrigen Wertklassen strebt die Kurve in steilem Abfalle der X-Achse zu, d. h. größere oder sehr große Rötungen trifft man nur selten an, und die Erythemreaktion der Norm auf Leertuberkulin hält sich in kleinen Ausmaßen. Es mögen ihr etwa die absoluten Größen von 20—30 mm Durchmesser und

Intensitätsgrade von zumeist 1—2 Einheiten zugehören. Die Kurve der Quaddelwerte verläuft mit der einen Ausnahme, daß sie einen kurzen, zum Häufigkeitsmaximum ansteigenden Abschnitt besitzt, ziemlich parallel der Erythemkurve, und was im übrigen von den Klassen der Rötungen zu sagen war, hat auch hier Geltung.

Den Indexkurven liegen die arithmetischen Mittel aus den Indices der einzelnen Wertklassen zugrunde. Das Indexmittel wurde auf der Ordinate und über dem Abszissenpunkte der zugehörigen Klasse der p. u. R. eingetragen. Für den Fall, daß die Tuberkulinreaktionen in ihrer Symptomatik am einzelnen Individuum von denselben Faktoren beherrscht werden sollten, wie die p. u. R., ist ein parallel gerichteter Ablauf beider Erscheinungen zu fordern. Einer hohen, primären, unspezifischen Reaktion müßte wiederum eine hohe Pirquetsche Papel beigeordnet sein, und das Verhältnis der Rötungs- resp. Papelwerte zueinander wäre annähernd ein konstantes. Die Kurve der Indexmittel würde somit zu einer der Abszisse parallel verlaufenden Geraden. Wir ersehen aus der Abbildung, wie die Erythem-Indexkurve des vorliegenden Materials jedoch einen ganz und gar abweichenden Verlauf nimmt. In ihrer ersten Hälfte kann sie fast als Parallele zur Erythemkurve gelten; dann nähert sie sich eine Strecke weit der Horizontalen, um im Bereiche der maximalen Rötungsklassen die minimale Indexzahl zu erreichen. Es besteht also kaum ein regelmäßig paralleles Verhalten zwischen der primären unspezifischen Cutanreaktion und der für Tuberkulose spezifisch-allergischen Tuberkulinreaktion. Der Index der niedrigen Klassen ist ein hoher; jener der hohen, aber seltenen Erythemwerte ein niedriger.

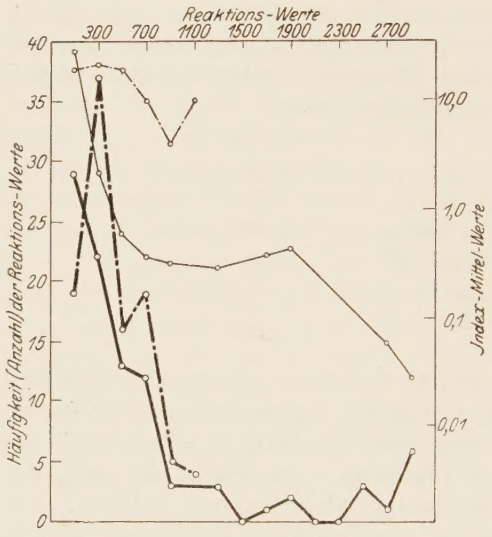

Abb. 4. 100 primäre, unspezifische Kutan-Reaktionen mit „Leer-Tuberkulin".
——— Rötung. ——— Rötungs-Indices
— — — Quaddel. — — — Quaddel-Indices.

Die Indexkurve der Papel ist im Beginne der Abszisse gleichfalls ziemlich parallel gerichtet, stürzt dann aber im Bereiche der höheren Papelwerte doch ab, um sich im Gebiete der maximalen Quaddeln nochmals zu erheben. Im großen und ganzen darf aus diesen Ergebnissen wohl auch hier kein strenger Parallelismus zwischen den beiden Reaktionstypen postuliert werden. Freilich ist zu betonen, daß gerade den größten Pirquetschen Papeln auch maximale Quaddeln der p. u. R. zugehörig sein *können*. Der Anstieg der Indexkurve ist, trotzdem den insgesamt 9 hohen Quaddeln meines Materials nur 3 hohe Indices entsprechen, eben diesem Verhalten zuzuschreiben. Daß jedoch massigen oder kleinsten Pirquetschen Papeln keine gleichsinnigen primäre unspezifische Haut-

reaktionen zugeordnet zu sein brauchen, geht besonders deutlich aus den Tabellen der Maxima und Minima (Tab. 1) hervor, die als weitere Illustration dienen mögen.

Den Tuberkulinreaktionen wird immer wieder von Zeit zu Zeit die *Spezifität* abgesprochen. Bakterientoxine oder gar relativ einfache Proteinkörper erhalten gleiches Recht neben dem Tuberkulin[12, 17, 83, 86]). Die Mehrzahl der Autoren tritt allerdings für einen hohen Grad von Spezifität ein[13, 33, 54, 72, 81 u. v. a.]). Ich möchte hier nur erwähnen, daß unter den 100 mit 10fach eingeengter Kontrollbouillon beschickten Cutanreaktionen des obigen Abschnittes nur 7mal eine eben angedeutete bis schwache Reaktion von 5—6 mm Durchmesser und eine einzelne Rötung mit 8 mm Diameter notiert wurde. Nach 48 Stunden verblieben nur noch 2 positive Ergebnisse; in dem einen Falle von 5 mm Durchmesser bei angedeuteter Rötung und Infiltration; in dem andern von 6 mm Durchmesser bei schwacher Rötung und Infiltration. Die Pirquetsche Reduktion jeder Tuberkulinpapel um 5 mm kann somit bestätigt werden.

Bei intra- und subcutaner Applikation rufen die Beistoffe des Tuberkulins, Peptone und niedrigere Eiweißbausteine, wie Aminosäuren ohne Zweifel bestimmte Hautreaktionen schon an und für sich hervor. Namentlich soll die Anwesenheit einer Aminogruppe geeignet sein, Urticaria ähnliche Quaddeln zu erzeugen[82]). Ihre Erscheinungen sind jedoch recht flüchtig, von jenen irgendeiner aspezifischen Proteinkörperinjektion nicht different; durch die zeitlichen Verhältnisse gegenüber den Tuberkulinreaktionen, die ja ihren Höhepunkt frühestens nach 24 Stunden und meist erst nach 48 Stunden erreichen, aber ohne Mühe abzutrennen. An 3 Pirquet-negativen, klinisch tuberkulosefreien Individuen konnten die Wirkungen der Begleitstoffe des Kochschen Alttuberkulins ermittelt werden. Die Protokolle sind einander gleichwertig; es folge darum nur dasjenige des Kindes K. G., Nr. 3479, weiblich, 8jährig, ausführlicher (Tab. 2). Die Injektionen sind in diesem Falle intracutan am Oberarm sowie rechts und links alternierend gesetzt. Die Mengen der Kontrollsubstanzen sind auf die gleichzeitig verwendete Tuberkulindosis bezogen. Der 10jährige Knabe K. G., Nr. 3795 ließ die Dosen 0,1, 1, 10 und 100 mg Tuberkulin bei subcutaner Einverleibung gänzlich unbeantwortet. Dasselbe Verhalten kommt der weiblichen, im 27. Altersjahre stehenden Patientin K. G., Nr. 3645, bis zur Dosis von 50 mg zu. Es ist zuzugeben, daß für Intradermreaktionen schon die Dosis 0,1 mg AT. aspezifische Komponenten, aber freilich von unbedeutender Größe, in sich bergen kann; bei subcutaner Applikation ist auch diese Eventualität für die Norm zu verneinen. *Hamburger*[32]) steckt die Grenzen etwas weiter; erst mit 10 mg AT. wird nach ihm der Bereich aspezifischer Einflüsse angeschnitten. Die Flüchtigkeit der nicht abgestimmten Erscheinungen geht aus den beiden letzten Gruppen des vorhin erwähnten Protokolles mit Deutlichkeit hervor. 10 mg Tuberkulin zeitigen innerhalb 20 Min. eine hohe Stichreaktion, die schon innerhalb 24 Stunden soweit wieder zurückgebildet wird, daß sie nur gerade noch nachweisbar ist, mit Null also nahezu identisch.

Eine *eigenartige Form der Beeinflussung spezifisch-allergischer Reizerfolge* war bei der Patientin K. G., Nr. 3691 zu ermitteln. Die Patientin stellt einen jener Fälle dar mit Habitus phthisicus ohne Phthise. Sie suchte die Heilstätte

zum 3. Mal innerhalb 3 Jahren auf. Ihr Lungenbefund war stets ein fraglicher. Daneben bestehen seit jeher Dysmenorrhöen, die Mammae sind unscheinbar, die Thoraxhüftlinie nähert sich der Geraden, und die Körperhaltung ist schlecht. Ferner ist Arhytmia respiratoria vorhanden, der Oculo-kardiale, sowie der Vagusdruckreflex und die Loewische Adrenalinreaktion sind positiv, der Stuhlgang regelmäßig. Es handelt sich demnach um einen Habitus asthenicus mit Vagotonie. Der ziemlich starke Ausfall der Pirquetschen Reaktion gab die Veranlassung zur Überprüfung der Sensibilität mittelst simultaner Injektionen von 10fach eingeengter Kontrollbouillon. Diese erfolgten mit intradermaler Technik 35 Tage nach der 1. Pirquetschen Bohrung. Die Kontrollbouillonreaktionen kamen unter Benützung einer gewöhnlichen *neuen* Rekordspritze zur Ausführung. $8^1/_2$ Stunden nach der Injektion wurden Aufflammungen früherer AT.-Insertionen an beiden Oberarmen verzeichnet und nach 3 weiteren Stunden *rötete auch die alte Kontrollbouillonstelle des anderen Oberarmes nach.* Es sei hier noch bemerkt, daß die Kontrollbouilloninsertionen stets distal von Orten mit Tuberkulinapplikationen gesetzt worden waren, um auch eine evtl. mögliche Beeinflussung der Kontrolle durch auf dem Lymphwege propagiertes Tuberkulin zu vermeiden. Anschließende intracutane Injektionen zeigten dann, daß Aufflammungsreaktionen sowohl an alten Tuberkulin- als auch an alten Kontrollbouilloninsertionen durch bloße Kontrollbouillon oder Witte-Pepton ebenfalls ausgelöst werden konnten. Die lokale Überempfindlichkeit der betr. Stellen war so groß, daß auf intradermale Injektion von 0,0002 mg Kontrollbouillon eine deutliche Reaktion einsetzte, die in dem Intervall von 6 Stunden bereits zum Maximum heranwuchs; Glycerin aber versagte in diesem Experimente. Nimmt man als Körpergewicht 50 kg — das der Patientin beträgt 46,2 kg bei einer Größe von 156 cm —, so sollte die Dosis von 1mg Witte-Pepton etwa genügen, um das Aufflammen auch von der Blutbahn aus hervorzurufen. Die intravenöse Injektion zeitigte jedoch keinen Erfolg; ebenso die darauf anschließende intracutane Bouillonspritze und schließlich fiel auch der Versuch, die Patientin durch Tuberkulin-Scarificationen nach *v. Pirquet* von neuem zu sensibilisieren, negativ aus. Sie erwies sich als desensibilisiert. Aus diesem Grunde unterblieb auch ein Übertragungsversuch der lokalen Empfindlichkeit durch Anrauhen aufflammender Stellen vermittels Pirquetbohrer und Überimpfen des so gewonnenen Materials auf eine in dieser Hinsicht jungfräuliche Haut von Drittpersonen nach der Methode *Fellners*[21]). Ein näherer Einblick in den Mechanismus der Vorgänge war dadurch leider vereitelt. Immerhin muß hier eine lokale Sensibilisierung der Haut durch die Beistoffe des Tuberkulins angenommen werden; ein Verhalten, das den aspezifischen Proteinkörper-Injektionen am Normalen nicht zukommt[75]). Dasselbe ist mir wenigstens ebenfalls noch nie begegnet. Ein konstitutioneller Faktor ist somit ohne Zweifel vorhanden.

Weiterhin setzen *Ellermann* und *Erlandsen* den *Akuitätsgrad eines tuberkulösen Herdes mit der Höhe der Hautallergie in eine Parallele.* Diese Beziehung wird freilich von *Dembinski* und *Tuz* sowie anderen geleugnet. Absolut gefaßt ist diese Regel gewiß mit Unstimmigkeiten behaftet; relativ und gemessen am einzelnen Individuum hat sie jedoch ihre Geltung. Fall K. G., Nr. 3607:

Pirquetsche Reaktionen mit 100% und 25% AT., angestellt am 12. VI. 1923 negativ. Beobachtung während 24, 48 und 72 Stunden. Dabei ist die primäre unspezifische Quaddelreaktion hochwertig. Am 13. VII. 1923 Wiederholung der Reaktionen in der Nachbarschaft der früheren Pirquetstellen mit negativem Ergebnis bei derselben Beobachtung wie oben; gleichzeitig intracutan 0,1 mg AT. bringen nach 24 Stunden eine schwache Rötung in einem Durchmesser von 15 mm aber ohne Infiltration hervor; nach 48 Stunden keine Rötung mehr nachweisbar. Am 21. VII. 1923 spontane Temperatursteigerung bis 38,5 und während 10 Tagen Continua auf ähnlicher Höhe, auscultatorisch ohne Befund, auf dem Radiogramm ein gut kirschgroßer, rundlicher, unscharfer Schatten von etwa Rippenschattendichte an der Grenze des Spitzenmittelfeldes. Nach *Graeff* und *Küpferle*[25]) ist der Herd als exsudativ zu taxieren. Am 31. VII. und 1. VIII. 1923 wurden Scarificationen nach Pirquet am Oberarm und an tuberkulinvorbehandelten Hautbezirken sowie an tuberkulin-jungfräulichen Gebieten und am Unterarm, auf dessen Haut eine Cutanreaktion noch nie vorgenommen worden war, gesetzt. Sämtliche AT.-Stellen bringen schon nach 1 mal 24 Stunden deutliche Reaktionen hervor von einem Durchmesser von 20—25 mm mit Rötungsintensität +, der Infiltrations- und Papelgröße: + (+ +) und einer Bläschenbildung von mittlerer Stärke und Ausdehnung. Kontrollen: negativ. Die Patientin erholt sich rasch und verläßt die Anstalt nach ca. 3 Monaten mit einer Gewichtszunahme von 4,7 kg.

Die Annahme einer Relation zwischen Herdakuität und Hautallergie erklärt die Daten des geschilderten Falles am zwanglosesten. Diese Abhängigkeit findet ihren Ausdruck zum Teil auch nur in einem Höherwerden des Akuitätsgrades der Tuberkulin-Hautreaktionen (sog. Frühreaktion). Die Patientin K. G. Nr. 3789, ein früheres Dienstmädchen unseres Sanatoriums, reagierte zur Zeit klinischer Gesundheit erst nach 2 mal 24 Stunden auf die Pirquetschen Scarificationen. In den folgenden 3 Tagen wuchs dann aber die Reaktion zu einer hohen heran. Mit subcutanen Injektionen von der Dosis 0,01 mg AT. geprüft, wies sich das Mädchen als ein Individuum mit sehr hohen Sensibilisierungsfähigkeiten aus. Die erste subcutane AT.-Insertion blieb gänzlich unbeantwortet; die 2. Spritze löste schon eine positive Reaktion aus und die 3. hatte eine hohe, knotige Stichreaktion zur Folge, welche allmählich abflauend über die Spanne von 10 Tagen nachweisbar war. Nach 7 Monaten erkrankte das Mädchen plötzlich mit hektischen Temperaturen von maximal 39,2° abends. Das Radiogramm dokumentiert einen Herd im linken Mittelfelde mit vorwiegend acino-nodösen Eigenschaften. Die cutane AT.-Probe wächst jetzt schon innerhalb 8 Stunden zu einer hohen Reaktion mit lymphangitischen Strängen heran; nach 48 Stunden ist sie als sehr hoch zu bezeichnen. Nach 2 Wochen fallen die Temperaturen ab, bleiben jedoch abends während 2 weiteren Monaten trotz Bettruhe subfebril und z. Zt. bestehen immer noch Temperaturbewegungen. Die Prognose wird als unsicher angenommen. Wir ersehen aus dem Krankheitsverlauf der beiden Fälle, daß bei gleicher hoher Allergie derselbe ein differenter sein kann und die Prognose verschieden stellen läßt. Vorwegnehmend ist anzuführen, daß diese Fälle wahrscheinlich näher der Rankeschen Allergie II stehen als jener des III. Stadiums.

Die Relationen zwischen Herd- und Hautallergie werden die Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls beeinflussen. Der Fehler wird jedoch gering sein, da alle bearbeiteten Fälle ihr akutes Stadium hinter sich hatten.

Kögel[46]) und *Jadassohn* und *Martenstein*[40]) berichten über das Vorkommen einer *individuellen, optimalen Reaktionsbreite der Haut gegenüber der Dosenhöhe* des Tuberkulins. Ich habe diesen Punkt wiederum zur Verhütung einer Sensibilisierung außer acht gelassen. Bei der Vornahme von therapeutischen Tuberkulininjektionen ist mir ein entsprechender Fall nur 1 mal begegnet. Auch dieser evtl. Fehler wird somit kaum erheblich sein.

Auch des *Frühjahrsgipfels* der Tuberkulinreaktionen wurde gedacht[61, 74]). Eine größere Steigerung der Empfindlichkeit, die sich bei der hier eingeschlagenen Art der Klassifizierung bemerkbar gemacht hätte, ist mir freilich nicht begegnet.

Eine evtl. Hautreiztherapie setzte erst ein, nachdem die nötigen Daten gewonnen worden waren. Die *Veränderungen der Hautsensibilität, die durch physikalische Methoden* erzielt werden können[61, 74]), galt es also nicht zu berücksichtigen.

Die Fehler infolge *Inkonstanz des Tuberkulins*[11, 62, 88]) versuchte ich einerseits durch größte Sparsamkeit der einmal angebrochenen Ampulle auf ein Minimum herabzudrücken; andrerseits titrierte ich jede neue Tuberkulinampulle durch intracutane Injektionen an der Streckseite meines empfindlicheren linken Oberarmes[15]). Zur Anwendung kamen die Dosen 0,001, 0,01 und 0,1 mg. Tuberkulin der alten und der neuen Ampulle. Die Applikationsorte wurden nach Möglichkeit symmetrisch von der Mittellinie der Streckseite gewählt und die gleichen Dosenhöhen in derselben Entfernung vom Akromion gesetzt; also an biologisch-anatomisch einigermaßen gleichwertigen Hautgebieten. Der Ausfall der Titrierung gab allerdings nie Anlaß zur Ausschaltung einer Ampulle. Die Ergebnisse waren einander, soweit dieselben einer Beurteilung überhaupt zugänglich sind, identisch. Das Tuberkulinpräparat stammt von dem Schweizer Impf- und Seruminstitut in Bern. Allgemein ist bekannt, daß das Tuberkulin in Verdünnungen nicht haltbar ist. Das Höchstalter der verwendeten, verdünnten Tuberkulinlösungen betrug 4 Tage. Für diese kurze Zeitspanne ist die Annahme der Konstanz des Tuberkulins auch in den Verdünnungen sicher gerechtfertigt.

Schließlich muß ich noch bemerken, daß Fälle mit Hysterie, interkurrenten Krankheiten oder Phthisen in extremis nicht als Material herangezogen wurden.

Technik der subcutanen Injektionen.

Im Gebrauche stand nur eine einzige 1 ccm-Rekordspritze mit $^1/_{20}$ Teilung. War es einmal nötig, eine höhere Dosis als 0,1 mg AT. zu applizieren, dann wurde die Spritze nachher so oft mit Phenollösung 0,5 % durchgespritzt, als wollte man mit $^1/_{10}$ ccm der höheren Konzentration jene von 0,1 mg herstellen. Die Tuberkulinreste in der Spritze wiesen dann also wieder höchstens eine Konzentration entsprechend der 0,1 mg-Spritze auf. Die Tuberkulinlösungen wurden mit 0,5 proz. Phenollösung hergestellt. Die Aufbewahrung erfolgte in braunen Flaschen mit eingeschliffenen Glaszapfen. Bei der Erneuerung der Lösungen verbrachte ich die Fläschchen samt Stopfen für 2 Stunden in fließendes Wasser, dann schloß ich die Sterilisation derselben in kochendem Wasser während 15 Minuten an. Zur Phenollösung wurde durch Kochen frisch sterilisiertes, vorher abgekochtes Brunnenwasser verwendet. Die benützten Mischungsgeräte und die Standflasche mit Glasstopfen für Phenol passierten vor dem Gebrauche ebenfalls eine Sterilisation in siedendem Wasser.

Die Spritze wurde in Alkohol aufbewahrt. Das Abheben der Glasstopfen von den einzelnen Fläschchen erfolgte nach den üblichen Kautelen der Asepsis.

Als Kanüle benützte ich eine feine Platinnadel, wie sie bei der intracutanen Technik gewöhnlich Verwendung findet. Das Ausglühen derselben erfolgte vor jeder Aspiration von Tuberkulin und wiederum unmittelbar vor der Injektion.

Injektionsort war stets etwa die Mitte des Oberarmes, außerhalb von Vaccinationsnarben, und gelegen im Verlaufe einer Linie, die das Akromion mit dem Epicondylus radialis verbindet. Die Einspritzung selbst geschah unter Emporheben einer hohen Hautfalte. Dann wurde die Nadel bis zum Spritzenansatze senkrecht zur Oberarmachse eingestoßen; darauf ließ ich die Falte verstreichen unter gleichzeitigem Senken der Spritze, und nun erst wurde der Spritzenstempel zugestoßen, das Tuberkulindepot gesetzt. Auf diese Weise dürfte das Depot der räumlichen Ausdehnung nach einer Konstanten nach Möglichkeit nahe kommen und so eine artifizielle Vergrößerung des reagierenden Hautgebietes durch mechanische Propagation von AT. in höherem Grade ausgeschlossen sein. Aus demselben Grunde wurde die zu injizierende Flüssigkeitsmenge konstant gehalten; sie betrug stets $^1/_{10}$ ccm. Das Ausglühen der Nadel sollte das Verschleppen von Tuberkulin wenigstens beim Einstiche verunmöglichen und die Verwendung der feinen intradermalen Nadel ein Abfließen von Tuberkulin durch den Stichkanal ausschalten.

Regelmäßige Ablesungen der Stichreaktionen nahm ich nach 24, 48 und 72 Stunden vor; weitere Registrierungen erfolgten dann je nach dem Ausfalle der Reaktion; immer aber bis dieselbe nicht mehr nachweisbar war. Die Ausmessung richtete sich nach dem früher, anläßlich des Vergleiches der primären, unspezifischen Reaktion mit derjenigen *v. Pirquets* geschilderten Prinzipien. Den in die Tiefe reichenden knotigen Infiltrationen trug ich noch besondere Rechnung, indem die mutmaßliche Tiefe nach Einheiten abgeschätzt und dann als der dritten Dimension zugehörig zum Infiltrationswert addiert wurde. Der Wert einer Reaktion wird demnach durch die nachstehenden Formeln dargestellt.

1. Reaktionswert = Fläche × Rötung × Infiltration.
2. Reaktionswert = Fläche × Rötung × (Infiltrat. + Knotentiefe).

Der Einfachheit halber wurde die meist rundliche Reaktionsfläche als Kreis, resp. als Ellipse behandelt, der Wert π aber als konstante Größe nicht berücksichtigt, da es sich ja nur darum handelte, die gewonnenen Werte untereinander zu vergleichen. In der Statistik kamen stets die innerhalb ein- bis zweimal 24 Stunden aufgetretenen Maximalwerte zur Verwendung.

Die folgenden Versuche möchten noch ein Bild geben, wie willkürlich die Reizerfolge zutage treten können trotz besonderer technischer Kautelen bei Vornahme der Injektion. Das Verfahren bestand in simultanen subcutanen AT.-Injektionen in der Epicondylus radialis-Akromionlinie am Oberarme, wobei stets eine hohe Hautfalte emporgehoben und die Nadel wiederum bis zum Spritzenansatze eingestoßen wurde. Die Variation beschränkte sich nur auf die nun noch anschließenden Manipulationen. An der distalen Stelle wurde die Spritze zuerst gesenkt, indem sie passiv dem Verstreichen der Falte folgte, und dann erst ihr Inhalt entleert; während proximal das AT.-Depot bei hochgehobener Hautfalte vorerst gesetzt, die Nadel darauf entfernt und nun erst die Falte freigelassen wurde. Aus den Protokollen (Tabelle VIII) ergibt sich, daß die Reaktionswerte bei hoher und verstrichener Falte in 9 Fällen einander gleich bis 5 mal höher, bei hoher Falte in 3 Fällen 6—50 mal höher als bei verstrichener Falte, in 2 Fällen über 50 mal höher als bei verstrichener Falte und schließlich in 1 Falle bei verstrichener Falte mehr als 5 mal höher als bei hoher Falte sind.

Zu den Resultaten ist freilich noch besonders zu bemerken, daß zu dieser Versuchsreihe hochempfindliche Individuen ausgesucht wurden, die Dosen selbst zum Teil an Schwellennähe standen, wodurch ein großer Ausschlag nach der einen oder anderen Seite schon auf geringe Einflüsse erfolgen mußte. Das Überwiegen der hohen Werte bei der Vornahme der Einspritzung unter hoher Falte ist am wahrscheinlichsten durch das Zustandekommen eines diffuseren AT.-Depot bestimmt. Das Depot verstreicht bei dieser Technik gewissermaßen parallel mit der Hautfalte und gewinnt dadurch eine höhere Oberflächenausdehnung. Doch ist hier natürlich eine verschiedengradige Sensibilisation durch die multiplen Reizerfolge nicht auszuschließen. Immerhin dürfte eine gewisse Bestätigung des leitenden Gedankens der eingeschlagenen Technik in diesen Ergebnissen liegen.

Die physikalische Untersuchung der Lungen erfolgte unmittelbar vor der Injektion, nach 24 und nach 48 Stunden. Dabei wurde keines der Hilfsmittel bevorzugt, wie das öfters vorgeschlagen wird[7, 8, 52]). Daß gerade diese Methodik sowohl durch objektive Umstände, als auch schon durch die subjektive Note recht erheblich getrübt werden kann, sobald es sich darum handelt, feinere Daten zu erfassen, dürfte bekannt sein[37, 50, 84, 87]). Sucht man nun gar nach einer Herdreaktion, wie das im Aufgabenbereiche dieser Arbeit liegt, so ist eher noch eine Erhöhung des persönlichen Fehlers anzunehmen. Erschien mir irgendein erhobener Befund einmal als fraglich, so wurde der Fall durch den Chef unserer Anstalt, Herrn Dr. med. *Felix Stähelin*, nachuntersucht und dann stets dieses Untersuchungsergebnis zu Protokoll genommen.

Die Diagnose einer Herdreaktion wurde dann gestellt, wenn sich der Charakter des Atemgeräusches von vesiculär nach bronchial, derjenige der Rasselgeräusche von nichtklingend nach klingend, jener des Perkussionsschalles im Sinne einer Dämpfung verschob, und schließlich wenn Nebengeräusche an früher freien Orten auftraten.

Die Temperaturmessung war dem Patienten überlassen, wie das in Sanatorien üblich ist. Sie geschah mit oraler Technik. Eine Temperaturerhöhung von mehr als 0,5° wurde als Fieber bezeichnet.

Der Möglichkeit *spontaner Herdreaktionen*, welche uns bekanntermaßen gelegentlich völlig überraschen können, versuchte ich stets besondere Rechnung zu tragen. Die zu injizierenden Patienten wurden nach Möglichkeit vorher öfters untersucht und über ihr Befinden befragt. Bei 2 Fällen von älteren Phthisen gelang es auch, auf Grund des auscultatorischen Befundes, die 2 Tage später einsetzende Fieberzacke vorauszusagen. In 3 anderen Fällen hingegen trat der Anstieg der Temperaturkurve gerade an dem zum voraus bestimmten Injektionstage ein; einmal wenige Minuten unmittelbar vor der geplanten Injektion.

Statistisches.

Bei der statistischen Verarbeitung des gesamten Materials wurde die Gruppierung zunächst nach der Größe der AT.-Dosis vorgenommen. Sämtliche Reaktionswerte der Versuchsreihe 0,1 mg AT. sind Ergebnisse primärer Injektionen, während die Gruppe mit höheren oder niedrigeren Dosen teilweise Resultate enthalten, welche nach vorausgegangenen subcutanen AT.-Injektionen erzielt worden waren. Allerdings sei hier nochmals betont, daß diese Reaktionswerte einer Kurve entstammen mußten, die der Kurve der gespritzten Dosen etwa parallel verlief. Die einzelnen Versuchsreihen erfuhren dann eine weitere Gliederung in die Unterabteilungen: Generalisationsstadien, Lungenphthise mit Zeichen der Generalisation, Lungenphthise ohne streng apico-caudale Ausbreitung, resp. Lokalisation und isolierte Phthisen mit streng apico-caudaler Ausbreitung.

Die engere Bestimmung unserer Anstalt als Lungenheilstätte bringt es mit sich, daß nur selten Patienten mit generalisierter Tuberkulose eingewiesen werden. So konnten denn auch nur wenige Fälle dieses Formenkreises zur Bearbeitung herangezogen werden. Damit wird der Wert dieser Statistik freilich etwas eingeschränkt.

Versuchsreihe 0,1 *mg Alttuberkulin Koch.*

Die Unterabteilung des Generalisationsstadiums zählt total 9 Fälle und zeigt die folgende Zusammensetzung: 1 Erythema nodosum bei nicht streng apico-caudaler, nodöser Phthise; 3 Knochentuberkulosen, 1 chronisch-miliare Tuberkulose beider Lungen; 1 Inguinaldrüsentuberkulose mit Skrofuloderm nach amputierter Gonitis tuberculosa und Halsdrüsentuberkulose; 1 chronischer

Primärkomplex der Lunge mit einschmelzender Halsdrüsentuberkulose; 2 chronische Primärkomplexe der Lunge.

Als Lungenphthisen mit Zeichen der Generalisation wurden jene Fälle aufgefaßt, die neben der Lungenerkrankung von streng apico-caudaler oder auch nicht streng apico-caudaler Ausdehnung anderweitige Ableger der Tuberkulose aufwiesen, die nur oder nur vorwiegend auf dem Lymph- oder Blutwege entstanden sein konnten. Diese Gruppe verfügt insgesamt über 20 Fälle; ihr sind zugeordnet als Zeichen der Generalisation: 1 Keratitis scrophulosorum mittleren Grades; 1 Randphlyctaene, 1 Tuberculosis phalang. prim. halluc. dextr. mit Sequester; 1 Status nach Erythema induratum Bazin mit Halsdrüsentuberkulose; 2 Halsdrüsentuberkulosen; 1 Hilusdrüsentuberkulose mit Halsdrüsentuberkulose; 13 Hilusdrüsentuberkulosen. Die Diagnose der Hilusdrüsentuberkulosen war stets auch eine röntgenologische.

In der Gruppe der nicht streng apico-caudalen Phthisen wurden alle jene Fälle untergebracht, denen nach den übrigen klinischen Anzeichen eine Tuberkulose zuerkannt werden mußte, die jedoch eine eindeutige, scharf umgrenzte Lokalisation des Prozesses mittels der physikalischen Diagnostik und der Durchleuchtung nicht ermitteln ließen. Es muß zugegeben werden, daß sich unter dieser Rubrik Fälle befinden können, die mit gleichem Rechte unter der Diagnose: Suspicium tuberculosis pulm., tuberkulöse Infektion nachgewiesen, segeln könnten. Ferner ist noch zu bemerken, daß auch 2 Fälle kompliziert mit Peritonitis tuberculosa an dieser Stelle eingefügt worden sind. Total 25 Fälle.

Der letzten Gruppe, der isolierten, streng apico-caudalen Phthisen, sind ausschließlich nur jene Lungentuberkulosen zugeordnet, deren Ausbreitung resp. Lokalisation über alle diagnostischen Zweifel erhaben war. Die Zahl der Fälle beläuft sich auf 46, so daß die Versuchsreihe 0,1 mg AT. im ganzen 100 Fälle aufweist.

Stichreaktionen.

Die errechneten Werte sind gruppiert nach den Klassen:

1. Sog. negative Stichreaktionen: weder das Auge noch der palpierende Finger können eine Veränderung der Cutis erheben.
2. Minimale Stichreaktionen: Werte von 1—1000.
3. Niedrige Stichreaktionen: Werte von 1001—3000.
4. Mittlere Stichreaktionen: Werte von 3001—10 000.
5. Hohe Stichreaktionen: Werte von 10 001—100 000.
6. Maximale Stichreaktionen: höhere Werte als 100 000.

Die Tab. 3 stellt eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuchsreihe 0,1 mg AT. dar. Die Gruppe der isolierten Phthisen ist noch in 3 weitere Rubriken: Spitzenbefunde, Oberlappenbefunde, Oberlappen plus Unterlappenbefunde aufgelöst. Die senkrechten Stäbe, welche als Kopf die einzelnen Gruppen tragen, sind von links nach rechts so angeordnet, daß sie der biologisch-anatomischen Reihe *Rankes* vom Stadium der Allergie II nach jenem der Allergie III gleichgerichtet, also entsprechend sind. Wir ersehen aus dem Stab der negativen Reaktionen, daß sie gemäß den Forderungen *Rankes* von links nach rechts und prozentual ansteigen. Die Gruppe der Generalisation und jene der Lungen-

phthisen mit Zeichen der Generalisation entbehren jeder negativen Reaktion; es sei freilich wieder betont, daß es sich um ein kleines Material handelt. Die isolierten Phthisen mit einer apico-caudalen Ausdehnung, welche Oberlappen plus Unterlappen umfaßt, erreicht dagegen die Ziffer von 50%. Wenden wir uns nun den maximalen und hohen Stichreaktionen zu, so treffen wir — wiederum im Sinne *Rankes* — gerade ein umgekehrtes Verhalten an; die Rubriken innerhalb des II. Allergiestadiums enthalten relativ hohe Prozentzahlen, während die Tabelle im Bereiche der III. Allergie trotz des größeren Materials keine einzige maximale oder hohe Reaktion verzeichnet.

Schon die Wertklasse der minimalen Reaktionen fügt nun allerdings der Gruppe des Generalisationsstadiums 2 Fälle ein. Es handelt sich um eine chronisch miliare Tuberkulose beider Lungen bei einem 10jährigen Mädchen und um den Fall von Inguinaldrüsentuberkulose mit Skrofuloderm nach amputierter Gonitis tuberculosa und gleichzeitiger Halsdrüsentuberkulose bei einem Manne von 57 Jahren. Es seien die Krankengeschichten dieser Versager auszugsweise angeführt:

K. G. Nr. 3591; F. L. weiblich, 10jährig; seit Weihnachten 1922 Müdigkeit, Husten, Temperatur bis 38,0, selten Erbrechen, Stechen in beiden schultergegenden, viel Nachtschweiße. Sanatoriumseintritt 24. V. 1923. Radiogramm vom 28. V. 1923: Diffuse, völlig gleichförmig verteilte, ziemlich scharf begrenzte, etwa kleinerbsengroße Schatten von ziemlicher Dichte. Auscultatorisch: Scharfes Atmen über beiden Lungen, hinten oben fast vesico-bronchiales In- und Exspirium, nicht klingende Rhonchi über den unteren Partien beider Oberlappen und links supra spinam; Temperatur maximal 37,5. AT.-Injektion 2. VI. 1923. Im Verlauf von Monaten wird der Durchleuchtungsbefund allmählich innerhalb des linken Mittelfeldes verändert, die Schatten werden grobfleckiger, maximal bis etwa Kirschkerngröße.

K. G. Nr. 3809; S. K. männlich, 57jährig; März 1923 starke Schwellung am linken Knie, Temperatur 37,5, Nachtschweiße. Amputation des Kniegelenkes wegen Tuberkulose im Kantonsspital Zürich am 12. XI. 1923. Daran anschließend langsam auftretende Schwellung der Drüsen in der linken Leistengegend und Einschmelzung der Drüsen. Daraufhin Quarzlampe, Röntgentherapie. Sanatoriumseintritt 1. IV. 1924. Multiple Drüsenschwellungen, zum Teil abscedierend, Cutis und Subcutis in breiter Umgebung infiltriert, rot-bläulich verfärbt mit Bronzetönung, linkes Halsdreieck: eine gut walnußgroße, derbe, indolente, bewegliche Drüse, Haut darüber unverändert. Lungen: ohne nachweisbare Tuberkulose; Temperatur maximal 38,1. Tuberkulininjektion 3. IV. 1924. Im weiteren Verlaufe successive Einschmelzung der Inguinaldrüsen.

Sucht man nach einer Erklärung für diese Versager, so ist für den Fall 3591 F. L. freilich die Möglichkeit einzuräumen, daß in dem Zeitabschnitte bis zur Injektion die Allergie bereits in hohem Grade nach III hin verschoben worden war. Diese Annahme kann um so mehr geltend gemacht werden, als während einer Beobachtungszeit von ungefähr 1 Jahr jede nachweisbare hämatogene oder lymphogene Metastase ausblieb; hingegen entwickelte sich die Tuberkulose des linken Oberlappens ganz allmählich zu einer knotigen.

Daß bei Fall 3809 S. K. die regionäre Drüsentuberkulose auf Grund der Operation infolge der mechanischen Propagation via Lymphstrom in Erschei-

nung trat, ist nicht zu bezweifeln. Doch wird dieser Umstand immerhin nicht ausreichen, um die ausgedehnte Erkrankung der Drüsen auch innerhalb einer Allergie III nach *Ranke* anzunehmen und vor allem dürfte die Frage, in *Ranke*scher Auffassung gedacht, unbeantwortet bleiben, warum die ausgedehnten Einschmelzungen eintraten. Hier muß zum mindesten ein Divergieren der lokalen und der allgemeinen Allergie postuliert werden.

Die mittleren Reaktionsgrößen verteilen sich ziemlich gleichmäßig auf die verschiedenen Gruppen: vielleicht eher mit einer Häufungstendenz innerhalb der dem Generalisationsstadium zugehörigen Gruppen.

Zusammenfassend darf über diese Serie wohl gesagt und im Sinne *Rankes* bestätigt werden, daß die Tuberkulinallergie im allgemeinen, gemessen an Stichreaktionen, im Stadium Ranke II eine höhere ist, als während der 3. Periode der Tuberkulosekrankheit. Im Einzelfalle aber dürfte der Entscheid, welcher Allergieform die gerade zu beurteilende Stichreaktion zuzuweisen wäre, nicht allzuselten Schwierigkeiten bereiten, wenn es sich nicht eben um einen maximalen Ausfall handelt. Dabei ist noch zu beachten, daß auch die Gruppe der nicht streng apico-caudalen Phthisen, welcher auch bloße Verdachtsfälle angereiht sein könnten, hohe und sogar maximale Reaktionen registriert. Man steht dann etwas unsicher vor einem Fall mit hoher Tuberkulinempfindlichkeit, der mit Rücksicht auf die Daten der übrigen klinischen Untersuchungsmethoden ebenso gut als klinisch gesund erklärt werden könnte.

Tab. 4 stellt noch die isolierten, *offenen Phthisen* mit oder ohne klinisch nachgewiesenen extrapulmonalen, intracanaliculären Ablegern einander gegenüber. In die Rubrik der offenen Phthisen mit intracanaliculären Metastasen wurden alle Fälle aufgenommen, welche mit Larynxtuberkulose, Otitis media tuberculosa oder Rectumtuberkulose kompliziert sind. Diese Zusammenstellung scheint den Larynx- und Otitisfällen eher eine um etwas höhere Tuberkulinempfindlichkeit zuzuschreiben; ein Umstand, der sich im *Ranke*schen Bilde gut begreifen ließe. Wenn auch gerade bei diesen Fällen eine gewisse Übereinstimmung in der Beschaffenheit des Sputums bestanden hat, so können wir doch den für diese Verhältnisse so wichtigen Faktor der Infektionsgröße einstweilen nicht eruieren, und so lange müssen wir geringe Ausschläge derartiger Untersuchungen als bedeutungslos erklären.

Allgemein-, Fieber- und Herdreaktionen.

Nach den Ausführungen *Rankes*[72]) ist ein Überwiegen der Allgemein- und Fieberreaktionen auf kleinste Tuberkulinmengen subcutan appliziert bei den Tuberkulosen des III. Stadiums zu erwarten. Die entsprechenden Querstäbe unserer Tabelle belegen jedoch gerade ein umgekehrtes Verhalten. Die Prozentzahlen fallen von links nach rechts ab; d. h. also: gehäufte Fieberzacken zur Zeit der Allergie II und seltene während der tertiären Periode.

Ranke spricht von einer Giftempfindlichkeit veränderten Typs und vergleicht die Tuberkulinempfindlichkeit der tertiären Phthise „mit der von *v. Behring* entdeckten spezifischen Giftüberempfindlichkeit hochimmunisierter Tiere gegen das zur Immunisierung verwendete Toxin (Diphtherie, Tetanus)." Der Vergleich besteht schon darum nicht zu Recht, weil das Tuberkulin kein

Toxin im Sinne der Immunologen ist und jedenfalls mit dem Diphtherietoxin nicht in dieselbe Reihe gestellt werden darf. *Doerr* vertritt die Ansicht, daß jenen Erscheinungen eine echte Anaphylaxie gegen die Bakterienproteine der Giftbouillon zugrunde lag [13]). Dieser Gedanke stützt sich auf die Untersuchungen von *Georgi* und *H. Sachs* (zit. nach *Doerr*), die bei Anwesenheit von cholesteriniertem Rinderherzextrakt im Toxin-Antitoxingemisch Flockungen erzeugen konnten, und ferner auf die Möglichkeit des Übergehens von Bakterienbruchteilen und Leibern in die Giftbouillon bei ihrer Zubereitung. Diese letztere Möglichkeit wird auch für das AT. zugegeben werden müssen und damit auch ein analoger Mechanismus im Ablauf der Tuberkulinreaktionen bei tertiärer Phthise mit hoher „Giftwirkung", wie sie von *Ranke* geschildert wird. Die damit gemachte Voraussetzung, daß es sich um koktostabile Bakterien-Anaphylaktogene handeln müßte, verursacht bekanntlich keine Schwierigkeiten. Das verwendete Tuberkulinpräparat wurde deshalb auf seine anaphylaktogenen Eigenschaften an 3 Meerschweinchen geprüft. Die Tiere gingen aus dem anaphylaktischen Versuche unbeschadet hervor.

Protokollauszug: 7. XII. 1923. Sensibilisierung aller Tiere (Nr. 23, 24, 25) mit je 50 mg AT. subcutan. 30. XII. 1923. Anaphylaktischer Versuch an Nr. 23: In beide Inguinalgegenden subcutan je 500 mg AT.; keine Dyspnöe; keine Pilorreaktion; keine Harn- oder Stuhlentleerungen; nach 5 Stunden Temperaturabfall von $^{23}/_{10}°$; nach 24 und 48 Stunden munter; lebt. 6. I. 1924. Anaphylaktischer Versuch an Nr. 24 und 25. Injektion wie oben; Temperaturabfall $^{10}/_{10}$ und $^{20}/_{10}°$; Verhalten wie oben; lebt.

Anaphylaktogene Proteine konnten also im verwendeten Tuberkulinpräparate nicht nachgewiesen werden, ob aber diese Ergebnisse zur Erklärung der differenten Tuberkulinbeobachtungen an der isolierten Phthise genügen, wage ich freilich nicht zu entscheiden. Die feinere Technik zum Nachweis anaphylaktischer Reaktionen am Temperaturzentrum nach *Hashimoto* [34]) mußte leider aus äußeren Gründen unterbleiben.

Herdreaktionen konnten in dieser Versuchsreihe nur bei den Formen der Generalisationsperiode nachgewiesen werden.

Versuchen wir die Resultate nach rein pathologisch-anatomischen Richtlinien zu ordnen, so können wir zunächst wieder mit *Liebermeister* [51]) bestätigen, daß den Pleuritiden eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit zukommt. Von 7 Pleuritiden, die während oder nach überstandener Exsudation gespritzt wurden, lassen 2 Fälle jede Stichreaktion vermissen, 4 antworteten mit niedrigen Reaktionen und 1 Fall etwas kräftiger. Es ist aber hervorzuheben, daß alle Fälle mit Ausnahme einer einzigen, nicht streng apico-caudalen Phthise den isolierten, tertiären Lungentuberkulosen zugewiesen werden müssen. Der Ausfall dieser Reaktionen war somit auch aus diesem Grunde als gering zu erwarten; andererseits haben sie Anteil an den hohen Zahlen negativer und niedriger Reaktionen in der Gruppe der isolierten Phthisen und beeinträchtigen in geringem Maße durch diese Doppeldeutigkeit das Bild der Tab. 3 über das Verhältnis der Reaktionswerte zu den allergischen Stadien *Rankes*.

Die Tabelle 5 stellt dann die pathologisch-anatomischen Formen sämtlicher Lungenfälle — also ohne Auswahl bezüglich ihrer Stellung zu den Stadien *Rankes* — nach ihren Reaktionswerten einander gegenüber. Da sämtliche Nicht-

Lungenerkrankungen ausgeschaltet wurden, zählt diese Zusammenstellung nur noch 92 Fälle. Sie führt die pathologischen Formen in den Gruppen: cirrhotisch-nodöse, nodöse, kavernöse und exsudative Tuberkulosen auf. Die Erkrankungen mit Beteiligung der Hilusdrüsen mußten ohne Ausnahme in der Gruppe der nodösen Phthisen untergebracht werden. Wir sind uns dieser Unzulänglichkeit wohl bewußt; aber ein anderer Weg wäre uns noch ungerechtfertigter erschienen. Es braucht ja wohl kaum darauf hingewiesen werden müssen, daß dieser Versuch einer Einreihung nach pathologisch-anatomischen Merkmalen mehr ein Tasten als ein Bestimmen ist. Wenden wir uns schließlich den Resultaten der Gegenüberstellung zu, so ist als wesentlicher Punkt herauszuheben, daß die Verteilung der Wertklassen nach Stichreaktionen auf die einzelnen Gruppen doch um ein gutes Stück willkürlicher erfolgt, als dies bei der Klassifizierung nach den allergischen Perioden der Fall war. Die Rubrik der nodösen Tuberkulosen zeichnet sich — freilich gewissermaßen infolge der oben erwähnten Umstände — durch besondere Mannigfaltigkeit der ihr eingeordneten Wertklassen auf. Hohe und maximale Stichreaktionen in mäßiger Anzahl finden sich neben ziemlich zahlreichen negativen und minimalen sowie niedrigen Reaktionen. Auch die Fieber- und Allgemeinerscheinungen sind nahezu gleichmäßig auf alle die verschiedenen pathologisch-anatomischen Gruppen verteilt. Die Einordnung der A.-T.-Stichreaktionen nach allergischen Gesichtspunkten gemäß den Stadien *Rankes* erscheint demnach leistungsfähiger.

Die pathologisch-anatomische Klassifizierung ist gleichzeitig eine prognostische, so daß sich ein Eingehen auf die so häufig bearbeitete Frage [*Salis*[79])] über die Relationen zwischen Prognose und Allergie in der sonst gewohnten Weise erübrigt.

Versuchsreihen mit höheren Tuberkulindosen.

Das Material beschränkt sich, eben wegen der im Laufe der Arbeit nachgewiesenen höheren Tuberkulinempfindlichkeit der Tuberkulosen im Bereiche der Allergie II, auf isolierte, streng apico-caudale Phthisen. Die Tab. 6 orientiert über die Resultate. Jene Fälle von isolierten Tuberkulosen der Versuchsreihe 0,1 mg AT. sind zur besseren Illustration der Beziehungen nochmals aufgeführt. Sämtliche Reaktionen wurden mit wenigen Ausnahmen in der Gruppe 1 mg AT. an mehrfach gespritzten Fällen gewonnen. Sämtliche multipel injizierten, hier verwendeten Fälle ließen dabei ein stetiges Massigerwerden der Stichreaktionen erkennen; ereigneten sich schließlich Allgemein-, Fieber- und Herdsymptome, so war auch die Stichreaktion eine hohe. Die Tabelle zeigt uns, wie die negativen, minimalen und niedrigen Stichreaktionen mit steigender Dosis verschwinden resp. spärlicher werden, die hohen Reaktionswerte dagegen numerisch anwachsen. Parallel mit der Dosenhöhe häufen sich auch die Allgemein- und Fieberreaktionen sowie die klinisch nachweisbaren Herdreaktionen; in anderen Worten ausgedrückt, die Allgemein- und Fieber- wie auch die Herdreaktionen sind den hohen Stichreaktionen zugeordnet. Die maximalen Stichreaktionen, die bei den Erkrankungen der Generalisationsperiode beobachtet werden können, traten allerdings spärlicher auf. Auch diese Reihen lassen somit den von *Ranke* postulierten prinzipiellen Unterschied der sog. Tuberkulinreaktion je nach dem vorliegenden Allergiestadium II oder III vermissen.

Symptomatik der Tuberkulinreaktionen.

Im großen und ganzen beantwortet die Haut des allergischen Organismus die Tuberkulininjektionen, cutan-, intra- oder subcutan gesetzt, bekanntermaßen recht gleichförmig. Rötung und Infiltration bilden die immer wiederkehrenden Qualitäten. Trotzdem treten 2 Erscheinungsformen deutlicher hervor. Der einen Form sind bei meist hohem bis maximalem Ausfalle noch die Zeichen der Exsudation zu eigen; die andere imponiert durch Ausbildung von tiefen, mit den Fingern nicht nur tastbar, sondern auch ungreifbaren, oft ziemlich derben Knoten von 6—14 Tage langer Dauer. Diese letztere kommt nur den subcutanen Tuberkulininjektionen zu.

Sucht man nach Gesetzmäßigkeiten, welche den Ausfall der Reaktionen in der einen oder anderen Richtung bestimmen könnten, so drängt sich uns das häufigere Vorkommen der Reaktionen mit Bläschenbildungen in der Oberhaut bei tuberkulösen Erkrankungen der Allergie II ohne weiteres auf. Die diesbezüglichen Häufigkeitsverhältnisse innerhalb der einzelnen allergischen Stadien sind in der Tab. 7 niedergelegt. Es erhellt aus ihr, daß eine Exsudation in das epidermale Zellgewebe unter der Wirkung des Tuberkulins hauptsächlich der II. Allergieform zukommt. *Sahli* erwähnt 2 exsudative Pirquetsche Reaktionen bei Knochentuberkulosen mit Senkungsabscessen und bringt dieselben mit den kalten Abscessen in kausalen Zusammenhang[78]). Die Haut des Tuberkulösen mit tertiärer Phthise begegnet dem Tuberkulin-Insult seltener und stets nur in bescheidenen Grenzen mit einer exsudativen Note. Es liegt aber auch hier nicht etwa eine für ein bestimmtes Allergiegebiet pathognomonische Tuberkulinreaktion vor. Alle 4 Fälle mit exsudativen Reaktionen der Rubrik der isolierten Phthisen sind klassische Vertreter der apico-caudalen Ausbreitung und weisen ohne Ausnahme einen positiven Sputumbefund auf. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um nodöse und nodös-kavernöse Formen. Eine dieser Phthisen ist Trägerin einer sehr hohen Haut-, Allgemein- und Herdallergie; der zweite Fall ist in mittlerem und die übrigen Fälle sind in geringem Grade allergisch bei subcutaner Prüfung. Es könnten somit zum Teil auch konstitutionelle Faktoren von bestimmendem Einflusse sein.

Etwa dieselben Verhältnisse finden wir bei den knotigen Stichreaktionen wieder. Nur ist hier der zahlenmäßige Unterschied noch geringer, und es können die Infiltrate auch bei der klassischen Schwindsucht aller Lungenlappen ebenso massig auftreten, wie an den Formen der Generalisationsperiode, wenn man die Tuberkulindosis nur hoch gnug wählt. Den 6 tertiären Phthisen unserer Tabelle wurde mit einer Ausnahme eine gute Prognose zugesprochen; pathologisch-anatomisch sind sie als nodös und nodös-kavernös taxiert worden.

Schlußbetrachtung.

Die Tuberkulin-Stichreaktionen an dem Material dieser Arbeit zeitigten bei den Tuberkulosen des Generalisationsstadiums bei konstanter Dosenhöhe zumeist einen stärkeren Ausschlag als bei den Erkrankungen von der Art der klassischen Phthise. Diese Beziehung war schon *Ellermann* und *Erlandsen* gut bekannt und wurde von ihnen für die Knochen- und Drüsentuberkulosen geltend gemacht. Die Allgemein-, Fieber- und Herdreaktionen waren bei gleichen

Tuberkulingewichtsmengen ebenfalls häufiger unter den Fällen, welche der 2. Periode im Ablaufe der Tuberkulosekrankheit angehören, als bei jenen des tertiären Stadiums. Mit der Steigerung der Tuberkulindosen wuchsen die hohen Stichreaktionen sowie die Allgemein-, Fieber- und Herderscheinungen auch innerhalb des Formenkreises der tertiären Phthise numerisch an. Die einzelnen Fälle der beiden Perioden ließen in allen ihren Äußerungen auf den Tuberkulininsult keine anderen als relative, und im wesentlichen nur die Tuberkulindosis betreffende Merkmale erkennen. Die Allergie des tuberkulosekranken, menschlichen Körpers ist zur Zeit der hämato- und lymphogenen Metastasen jener des anschließenden Abschnittes mit vorwiegend intracanaliculärem Wachstum des tuberkulösen Prozesses, gemessen an den Wirkungen subcutaner Tuberkulininjektionen, quantitativ überlegen. Das Vorkommen einer relativen Tuberkulinunempfindlichkeit bei den isolierten Phthisen ist freilich wiederum eine alte Erfahrung. Der erste Teil des *Ranke*schen Postulates, der höhere Ausfall der Stichreaktion an sekundären Tuberkulosen gegenüber den tertiären Krankheitsbildern besteht zu Recht; die Annahme einer veränderten Allgemeinallergie, ausgedrückt durch hohe Fieber und Allgemeinreaktionen auf kleine Tuberkulindosen (1 Millionstel Milligramm) im Bereiche der isolierten, streng apico-caudalen Phthisen neben einer relativen, cutanen Tuberkulinunempfindlichkeit, wurde durch keinen Fall des vorliegenden Materials bestätigt. Der letzteren Reaktionsform, die kleine Tuberkulindosen mit hohen Fieber- und Allgemeinerscheinungen beantwortet, muß ein besonderer Mechanismus, außerhalb den gemeinhin verstandenen Beziehungen zwischen Tuberkulin und tuberkulösem Organismus, zugeschrieben werden. Behält man den *Ranke*schen Vergleich mit der *v. Behring*schen spezifischen Überempfindlichkeit bei, so dürfte die Annahme einer Bakterien-Eiweißanaphylaxie vielleicht einige Klärung schaffen. Es ist noch zuzugeben, daß die Temperaturerhöhung bei den Fieberreaktionen der sekundären Tuberkulosen eher etwas hinter den Fieberzacken der tertiären Phthisen zurücksteht. Diesem Sachverhalt ist entgegenzuhalten, daß die Fieber- und Allgemeinreaktionen der isolierten Tuberkulosen zumeist erst auf höhere Tuberkulinmengen erfolgen, und daß wohl auf alle Fälle der reagierende Krankheitsherd an Masse weitaus größer ist.

Da die Unterschiede zwischen den Reaktionswerten der beiden allergischen Perioden nicht immer sehr bedeutend sind, so wird es unter Umständen im Einzelfalle sehr schwierig oder unmöglich sein, aus den absoluten Maßen der zu beurteilenden Stichreaktionen einen Entscheid über die Zugehörigkeit zu diesem oder jenem Stadium zu fällen. Bei maximalen Reaktionswerten auf die, der Dosis 0,1 mg Tuberkulin dieser Arbeit entsprechenden Tuberkulinmenge, ist die Diagnose der sekundären Tuberkulose jedenfalls sehr wahrscheinlich. Für diesen Fall besitzt die maximale Reaktion eine Ausdehnung von der Größe des halben Oberarmumfanges bei starker Rötung und Infiltration. Diese Diagnosestellung gewinnt, wenn gleichzeitig eine Fieber- und Allgemeinreaktion vorhanden ist. Es ist jedoch zu verlangen, daß die maximale Größe innerhalb 48 Stunden erreicht wird, da es klinisch Gesunde mit guten Sensibilisierungsfähigkeiten gibt, welche im Verlauf von mehrmals 24 Stunden ebenfalls schließlich eine maximale Reaktion hervorbringen können.

Ist die Diagnose der sekundären Tuberkulose möglich gewesen, dann ist die Prognosestellung eo ipso auf jene Erwägungen reduziert, die diese Krankheitsform erheischt. Phthisen, die dem allergischen Grenzgebiete zwischen II und III zugehören, werden mittels der subcutanen Tuberkulininjektion von Fall zu Fall nicht erfaßt werden können.

Schlußsätze.

1. Die cutanen Tuberkulinreaktionen verlaufen den primären, unspezifischen Hautreaktionen nicht regelmäßig parallel, besonders dann, wenn es sich um ihre Extreme handelt.

2. Die aspezifischen Hautreaktionen durch Proteinkörper, sowie durch die Beistoffe des Tuberkulins sind mit Leichtigkeit von den spezifischen Tuberkulinreaktionen abzutrennen.

3. Die Allergie des Generalisationsstadiums der Tuberkulose ist jener der tertiären Periode, gemessen an Stich-, Herd-, Allgemein- und Fieberreaktionen auf subcutane Tuberkulinapplikation, quantitativ überlegen. Ein qualitativ differentes Verhalten war nicht nachzuweisen.

4. An 1 Falle konnte eine lokale Sensibilisation der Haut durch die Beistoffe des Tuberkulins erzielt werden.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. *Rudolf Stähelin*, spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit meinen besten Dank aus. Ebenso gereicht es mir zur Freude, für all die Ratschläge und Hilfeleistungen meinem Chef, Herrn Dr. med. *Felix Stähelin*, bestens zu danken.

Protokoll über Fall K. G., Nr. 3691.

Als Injektionsmenge kam stets $^1/_{10}$ ccm zur Verwendung.

19. IX. 1923. Rechter Oberarm: Anlegung der Pirquetschen Reaktion mit AT.: 100%; 25% und 10fach eingeengter Kontrollbouillon.

Ablesung unmittelbar nach Anlegung der Reaktionen.

	AT. 100 %		AT. 25 %		10 fach Kontrollbouillon	
Zeit	Erythem	Quaddel	Erythem	Quaddel	Erythem	Quaddel
2 Minuten	20 mm	—	20 mm	—	20 mm	—
15 Minuten	25 mm	7	11 mm	5 anged.	18 mm	4 flach
30 Minuten	21 mm	7	10 mm	Stat. id.	Stat. id.	Stat. id.

20. IX. 1923. 100% Tuberkulinpapel von ziemlich starker Ausbildung; nach 2 mal 24 Stunden von derselben Ausdehnung und Qualität; dann abflauend, aber während total 5 Tagen noch nachweisbar.

12. X. 1923. Linker Oberarm: Intracutane Injektion von 0,00001; 0,0001 und 0,001 mg AT. medial gesetzt; lateral dieselben Dosen AT. gelöst in einem wässerigen Extrakt von Punktionsmaterial einer eingeschmolzenen tuberkulösen Drüse von einer Drittperson. Alle Lösungen haben 24 Stunden im Brutschrank gestanden. Nach 24 Stunden sind sämtliche AT.-Reaktionen mäßig stark positiv; die AT.-Extraktstellen sind alle eher schwächer, besonders in bezug auf die Infiltration. Die Extraktkontrolle verhält sich etwa wie die Gemische. Nach 48 Stunden beginnt das Abflauen.

24. X. 1923. Intracutane Reaktionen am linken Oberarm.

Dat.	Zeit	Alttuberkulin 1 mg	Alttuberkulin 0,1 mg	10fach Kontrollbouillon 1 mg	10fach Kontrollbouillon 0,1 mg	Aufflammungs-Reaktionen
24. X. 23	30 Min.	Injekt. Papel id. mit 3 mm Rand; R++	Injekt. Papel id. Papel: 9	Injekt. Papel id. Papel: 8	Injekt. Papel id. Papel: 9	Ø
	2 Std.					Ø
	5½ Std.	*Papel:* 12 18/29 J+ R++ P+(++)	24 J+(++) R++ P+	19 J+(++) R++ P+	20/23 J+ R++ P+(++)	Ø
	8½ Std.	*Depot:* 28 J+ R++ P+ *Hof:* 13 J Ø R+ P+	*Depot:* 22/34 J+ R++ P+ *Hof:* 12 J Ø R+ P Ø	19/22 J+(++) R++ P+	25 J++ R++ P+	eine alte Pirquetstelle am linken Oberarm leichte Rötung. Am rechten Oberarm Aufflammen der alten Pirquetstelle. Die Stelle d. Kontrollbouillon ohne jede Rötung.
		confluierend				
	11½ Std.	*Depot:* 30 J+ R++++(++++) P+ Der Rötungshof zieht sich über das gesamte Reaktionsfeld	*Depot:* id. J++ R+++(++++) P+	id. J++(+++) R++ P+	id. J+++ R++ P+	*link. Oberarm:* ein alter Mantoux deutlich gerötet; *rechter Oberarm:* Aufflammen sämtl. Pirquetstellen vom 19. IX. 23. AT. 100 : R = 40. AT. 25 : R = 30. Kontrollbouill.: R = 32.
25. X. 23	26 Std.	*Depot:* id. J+(++) R++(+++) P+(++) *Hof:* id.	*Depot:* id. J±(++) R++(+++) P+(++) *Hof:* id.	20 J+ R+ P+	22 J+ R+ P+	*linker Oberarm:* dieselbe alte Montouxstelle: Rötung angedeutet. *recht. Oberarm:* AT. 100: R 35; übrige Stellen: Rötung angedeutet.
26. X. 23	47 Std.	*Depot:* id. J+++ R++++ P+ *Hof:* 50 R+(++)	*Depot:* 18/28 J++ R++++ P+ *Hof:* 40/60 R+	12 J schw. R schw. P Ø	18 J schw. R schw. P Ø	Ø
27. X. 23	72 Std.	25 J+++ R++ P+(++)	20 J+(++) R++ P+	Ø	Ø	Ø

2. XI. 1923. Intracutanreaktion am linken Oberarm.

Datum	Zeit	10fach Kontrollbouillon 1 mg: Rötung	Infiltration	Papel	Aufflammungsreaktionen
2. XI.	30 Min.	Injektionspapel			Ø
	4 Std.	19 schw.	19 ++	19 +(++)	Ø
	7 Std.	20 ++	20 +++	20 +(++)	*linker Oberarm: sämtliche* Injektionsstellen vom 24. X. 1923 deutlich gerötet; die Stellen v. 12. X. o. B. *rechter Oberarm: sämtliche* Stellen der Reaktionen vom 19. IX. 1923 deutlich geröt.
3. XI.	31 Std.	*abgeflaut*	*abgeflaut*	*abgeflaut*	*linker Oberarm:* Rötung noch vorhanden. *rechter Oberarm:* Ø

1. XII. 1923. Subcutaninjektion am linken Oberarm.

Datum	Zeit	10 fach Kontrollbouillon 10 mg			Aufflammungsreaktionen
		Rötung	Infiltration	Papel	
1. XII.	8 Std.	30 +++	30 +	30 +(++)	*linker Oberarm*: 2 alte AT.-Stellen im Durchm. von 30—40 mm. R.: ++ aufgeflammt. *rechter Oberarm*: 1 alte AT.-Stelle im Durchm. v. 30 bis 40 mm. R.: + 1 Stelle v. 20 Durchm. R.: ++ aufgeflammt.
2. XII.	24 Std.	30 schw.	30 angedeutet	30 ++	ø

13. XII. 1923. Subcutaninjektion am linken Oberarm.

Datum	Zeit	10 mg Witte-Pepton			Aufflammungsreaktionen
		Rötung	Infiltration	Papel	
13. XII.	3 Std.	ø	ø	ø	ø Wohlbefinden.
	6 Std.	20/28 +	20/28 +	20/28 schw.	*linker Oberarm*: 1 alte AT.-Stelle im Durchm. v. 30 R: ++ aufgeflammt. *rechter Oberarm*: 1 alte AT.-Stelle im Durchm. v. 30 R: ++ aufgeflammt. Die Vorderarm - Glycerin-Injekt. v. 5. XII. 1923 o. B.
	9 Std.	22/32 +++	22/32 +	22/32 +	*linker Oberarm*: 3 alte Mantoux-Stellen 23/30 R: ++ aufgeflammt. *rechter Oberarm*: AT. 100: R = 40 schwach. AT. 25: R = 20 schwach; Contr. B.ø
14. XII.	24 Std.	ø	ø	ø	ø; Menses.

3. XII. 1923. Intracutanreaktionen an den Stellen der früheren Aufflammungsreaktion gesetzt.

Dosis: je 0,0002 mg 10fach Kontrollbouillon.

Datum	Zeit	linker Oberam		rechter Oberarm		Bemerkungen
		proximal	distal	proximal	distal	
3. XII.	3 Std.	Injekt. Papel	Injekt. Papel	10 { J +, R +, P +	Injekt. Papel	keine Aufflammungsreaktion.
	6 Std.	7 { J schwach, R schwach, P schwach	14-17 { J +, R ++(+++), P +	12 { J ++, R ++, P +	8 { J schw., R +, P +	
4. XII.	20 Std.	id.	ø	ø	ø	

Intracutanreaktionen vom 5. XII. 1923 mit je 0,0001 mg Glycerin.

Datum	Zeit	an Stellen der früheren Aufflammungsreaktion				linker Vorderarm Volarfläche
		linker Oberarm		rechter Oberarm		
		proximal	distal	proximal	distal	
5. XII.	$1^1/_2$ Std.	Injekt. Papel	Injekt. Papel	Injekt. Papel	Injekt. Papel	Injekt. Papel
	3 Std.	id.	id.	id.	id.	id.
	6 Std.		*Papel verschwunden,* Infiltration erhalten			
5. XII.	24 Std.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

20. XII. 1923. Beide Vorderarme, Volarfläche, intracutan je 2 mg Kontrollbouillon; nach 30 Minuten und 20 Stunden maximale Lokalreaktion; keine sicheren Aufflammungserscheinungen.

31. XII. 1923. Linker Vorderarm, Volarfläche an unbehandelten Stellen intracutan 0,01; 0,001 und 0,0001 mg Witte-Pepton; alle Insertionen erreichen innerhalb 3 Stunden die maximale Reaktionsgröße; keine Aufflammungserscheinungen.

5. I. 1924. Intravenös 1 mg Witte-Pepton in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung in die Vena med. fossae cub. dextr.; kontinuierliche Beobachtung während 1 Stunde, dann Ablesung nach der 2., 3., 5. und 14. Stunde, darauf wieder 2stündlich. Keine sicheren Aufflammungsreaktionen nachweisbar; Leukocyten ante inject. 9800; post inject. 8900. Blutdrucksenkung 10 resp. 25 mm Hg; nach 48 und 72 Stunden ebenfalls keine Aufflammungsreaktionen.

10. I. 1924. Intracutan 5 mg Witte-Pepton, kein Leukocytensturz, keine Blutdrucksenkung, keine Aufflammungsreaktionen innerhalb 8 Stunden bei stündlicher Beobachtung und nach 24, 48 und 72 Stunden.

11. I. 1924. Beide Oberarme lateral und medial erneute Scarificationen nach *v. Pirquet*, beschickt mit AT. 100% und Kontrollbouillon. Die Resultate entsprechen den früheren Reaktionen; am 15. I. 1924 auf Ø abgeflaut.

15. I. 1924. Linker Oberarm intracutan 2 mg Witte-Pepton; Lokalreaktion nach 20 Stunden maximal; keine Aufflammungsreaktionen.

Tabelle 1. *Maxima und Minima von einander zugeordneten primären, unspezifischen Reaktionen und Tuberkulinpapeln.*

Maximale primäre, unspezifische Erytheme.

K. G. Nr.	p. u. R.	v. Pirquet	Index
3744	5000	441	0,08
3745	5000	242	0,05
3785	5000	242	0,05
3778	5000	100	0,02
3513	3200	450	0,14
3503	3200	64	0,02

Minimale primäre, unspezifische Erytheme.

K. G. Nr.	p. u. R.	v. Pirquet	Index
3653	6	2196	366
3515	6	1800	300
3507	6	1500	250
3770	6	1044	174
3517	6	800	133
3781	6	640	107

Tabelle 1. (Fortsetzung).

Maximale primäre, unspezifische Quaddeln.

K. G. Nr.	p. u. R.	v. Pirquet	Index
3636	110	486	4,4
3629	108	3136	29,0
3628	98	1440	14,7
3635	98	234	2,5
3774	84	72	0,8
3653	73	1122	15,4
3530	73	396	5,4
3672	72	234	3,2
3751	72	196	2,7

Minimale primäre, unspezifische Quaddeln.

K. G. Nr.	p. u. R.	v. Pirquet	Index
3507	8	1125	140,6
3511	8	800	100,0
3516	6	400	66,6
3777	6	392	65,3
37,82	6	324	54,0
3513	6	300	50,0
3502	6	128	21,3
3771	6	375	62,5
3501	4	144	36,0

Tabelle 2. *K. G. Nr. 3479.*

Datum	Zeit	Dosis mg	AT.-Reaktion	Kontrollreaktion	Dosis mg	AT.-Reaktion	Kontrollreaktion
							Kontrollbouillon
23. III.	24 Std.	0,1	R: 10 kaum rosarot J: ø	—	1	R: 15 kaum rosarot J: ø	R: 15 kaum rosarot J: ø
	48 Std.	0,1	R: 10 schw. rosa J: 10 angedeutet	—	1	Stat. id.	R: ø J: ø
	72 Std.	0,1	ø	—	1	ø	ø
				Glycerin			Na Cl 0,9%
5. III.	20 Min.	10	R: 50 + J: 22 +++	Stichinfiltration?	10	R: 50 + J: 22 +++	ø
	24 Std.	10	R: 10 + J: ø	ø	10	R: 20 + J: 10 +(++)	ø
	48 Std.	10	Stat. id.	ø	10	Stat. id.	ø
	72 Std.	10	ø	ø	10	ø	ø
				Kontrollbouillon			Kontrollbouillon
7. III.	12 Std.	100	—	Hohe erysipelat. Rötg. v. Durchm. d. $^1/_2$ Armumfang	10	—	konfluierend mit 100 mg
	24 Std.	100	—	R: 50 +(++) J: 10 +(++)	10	—	R: 15 + J: ø

Kontrollbouillon = zehnfach eingeengte 5% Glycerinbouillon; R = Rötung; J = Infiltration.

Tabelle 3. *Zusammenfassung der Versuchsreihe: 0,1 mg AT.*

	Allergie II						Allergie III					
							isolierte Phthisen					
	Generalisat. Stadium		Phthisen m. Zeichen d. Generalisat.		nicht streng apic.-caud. Phthisen		Spitzenbefund		Oberlappenbefund		Ober- u. Unterlappen	
	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl
Anzahl der Fälle; total 100		9		20		25		6		28		12
Negative Stichreaktion.	0	0	0	0	12	3	0	0	21,4	6	50	6
Minimale Stichreaktion. 1—1000	22,2	2	20	4	24	6	66,6	4	60,7	17	33,3	4
Niedrige Stichreaktion. 1001—3000	11,1	1	25	5	32	8	33,3	2	3,6	1	0	0
Mittlere Stichreaktion. 3001—10 000	11,1	1	35	7	24	6	0	0	14,3	4	16,6	2
Hohe Stichreaktionen 10 001—100 000	44,4	4	5	1	4	1	0	0	0	0	0	0
Maxim. Stichreaktion. höher als 100 000	11,1	1	15	3	4	1	0	0	0	0	0	0
Allgemein- und Fieber-Reaktionen	66,6	6	25	5	24	6	0	0	7,1	2	0	0
Herdreaktionen	22,2	2	10	2	12	3	0	0	0	0	0	0
Durchschnittliche Temperaturerhöhung in $^1/_{10}$° d. Fieberfälle	15,4		9,6		12,8		14,0					

Tabelle 4.

Zusammenstellung der offenen, isolierten Phthisen nach dem Vorkommen intrakanalikulärer, extrapulmonaler Metastasen.

	Ohne intracanal. Metastasen		Mit intracanal. Metastasen	
	%	Zahl	%	Zahl
Anzahl der Fälle; total 32		13		19
Negative Stichreaktionen	23	3	31,6	6
Minimale Stichreaktionen 1—1000	77	10	57,9	11
Niedrige Stichreaktionen 1001—3000	0	0	0	0
Mittlere Stichreaktionen 3001—10 000	0	0	10,5	2
Hohe und maximale Reaktionen	0	0	0	0

Tabelle 5.

Zusammenfassung der Reaktionswerte der Versuchsreihe: 0,1 mg AT. nach pathologisch-anatomischen Formen.

	Cirrhot-nodöse		Nodöse		Cavernöse		Exsudative	
	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl
Anzahl der Fälle; total 92		5		65		18		4
Negative Stichreaktionen	0	0	15,4	10	16,7	3	25	1
Minimale Stichreaktionen 1—1000	20	1	30,8	20	61,1	11	75	3
Niedrige Stichreaktionen 1001—3000	40	2	18,4	12	5,5	1	0	0
Mittlere Stichreaktionen 3001—10 000	40	2	20	13	16,7	3	0	0
Hohe Stichreaktionen 10 0001—100 000	0	0	7,7	5	0	0	0	0
Maximale Stichreaktionen höher als 100 000	0	0	7,7	5	0	0	0	0
Allgemein- und Fieberreaktionen	20	1	13,8	9	16,7	3	0	0

Tabelle 6.

Zusammenfassung der Versuchsreihen mit den AT.-Dosen: 0,1; 0,5; 1 und 10 mg bei streng apico-caudalen, isolierten Phthisen.

Tuberkulindosen	0,1 mg		0,5 mg		1 mg		10 mg	
	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl
Anzahl der Fälle; total 81		46		6		24		5
Negative Stichreaktionen	26,1	12	0	0	8,3	2	0	0
Minimale Stichreaktionen 1—1000	54,4	25	66,6	4	29,2	7	20	1
Niedrige Stichreaktionen 1001—3000	6,5	3	0	0	25	6	0	0
Mittlere Stichreaktionen 3001—10 000	13	6	16,6	1	16,7	4	40	2
Hohe Stichreaktionen 10 001—100 000	0	0	16,6	1	12,5	3	40	2
Maximale Stichreaktionen höher als 100 000	0	0	0	0	8,3	2	0	0
Allgemein- und Fieberreaktionen	4,3	2	16,6	1	12,5	3	60	3
Herdreaktionen	0	0	0	0	4,1	1	60	3
Durchschnittliche Temperaturerhöhung in $^1/_{10}°$ der Fieberfälle	14		25		18		20	

Tabelle 7. *Symptomatik der AT.-Reaktionen.*

a) AT.-Reaktionen mit Zeichen der Exsudation.

	Generalisat.-Stadium und Tbc. m. Zeichen der Generalisat.		Nicht streng apico-caudale Phthisen		Streng apico-caudale, isolierte Phthisen	
	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl
Anzahl der Fälle; total 123		30		29		64
Exsudat. Reaktionen	26,6	8	27,6	8	6,25	4

b) Knotige Stichreaktionen der Versuchsreihe: 0,1 mg AT.

	Generalisat.-Stadium und Tbc. m. Zeichen der Generalisat.		Nicht streng apico-caudale Phthisen		Streng apico-caudale, isolierte Phthisen	
	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl
Anzahl der Fälle; total 100		29		25		46
Knotige Infiltrate	27,6	8	28	7	13	6

Tabelle 8. *Simultane AT.-Injektionen.*

AT.-Dosis in mg	K. G. Nr. 3741		K. G. Nr. 3684		K. G. Nr. 3713		K. G. Nr. 3695		K. G. Nr. 3715	
	hohe Falte	verstrichene Falte	hohe Falte	verstrichene Falte	hohe Falte	verstrichene Falte	hohe Falte	verstrichene Falte	hohe Falte	verstrichene Falte
0,01	—	—	900	3600	—	—	—	—	—	—
0,02	—	—	937	37	—	—	—	—	600	6
	—	—	2400	400	—	—	—	—	225	441
	—	—	441	400	—	—	—	—	—	—
0,001	72	300	—	—	—	—	937	625	—	—
	4394	198	—	—	—	—	—	—	—	—
0,0002	—	—	—	—	450	900	100	144	—	—
	—	—	—	—	600	200	—	—	—	—
0,00001	450	5	—	—	—	—	—	—	—	—
0,00002	—	—	—	—	200	3600	—	—	—	—

Literaturverzeichnis.

[1]) *Albrecht, E.*, Thesen zur Frage der menschlichen Tuberkulose. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**, 217. — [2]) *Albrecht, H.*, Über Tuberkulose des Kindesalters. Wien. klin. Wochenschr. 1909, S. 327. — [3]) *Bandelier* und *Roepke*, Tuberkulin-Diagnostik. Klinik der Tuberkul. Leipzig 1920. — [4]) *Bartel*, Lymphatisches System und Tbc.-Infektion. Wien. klin. Wochenschr. 1905, S. 881. — [5]) *v. Baumgarten*, Über das Verhalten der Tuberkelbacillen an der Eingangspforte der Infektion. Berl. klin. Wochenschr. **42**, S. 1329. — [6]) *Bochalli*, Was leistet die subcutane Alt-Tuberkulinprobe zur Erkennung der aktiven Lungentuberkulose bei Erwachsenen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **35**, 169. — [7]) *Brösamlen, O.* und *C. Kraemer*, Zur Tuberkulindiagnostik der Lungentuberkulose. Münch. med. Wochenschr. **64**, 946. — [8]) *Cayet, R.*, Zur Tuberkulindiagnostik der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **39**, 123. — [9]) *Cornet, G.*, Die Tuberkulose. Notnagels Handbuch, Wien 1899. — [10]) *Crowe*, zitiert bei *v. Salis* [siehe [79])]. — [11]) *Curschmann, H.*, Untersuchungen über Tuberkulincutanreaktionen. Med. Klinik **17**, Nr. 22. — [12]) *Dembinski* und *Tuz*, Versuche über die Unterscheidung der aktiven Tuberkulose von der latenten mittels der Tuberkulinreaktion mit Bestimmung des Tuberkulintiters. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **37**, 153. — [13]) *Doerr, R.*, Die Anaphylaxieforschung 1914—1921. Weichardts Ergebnisse **5**, 87 und **103**. — [14]) *Ebbecke*, Capillarerweiterung, Urticaria und Schock. Klin. Wochenschr. **2**, 1725. — [15]) *Ellermann* und *Erlandsen*, Das Gesetz der cutanen Tuberkulinreaktion und ihre Anwendung bei der Standardisierung von Tuberkulin. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **16**, 1. — [16]) *Ellermann* und *Erlandsen*, Über Sensibilisierung bei der cutanen Tuberkulinreaktion. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **14**, 43. — [17]) *Entz, Robert*, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe. Wien. klin. Wochenschr. **21**, 379. — [18]) *Epstein*, Über die Anwendung Kochscher Injektionen im Säuglings- und ersten Kindesalter. Prag. med. Wochenschr. 1891, Nr. 1 und 2. — [19]) Ergänzungsband des klinischen Jahrbuches 1891. — [20]) *Escherich*, Die Resultate der Kochschen Injektionen bei Skrofulose und Tuberkulose des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderheilk. **33**, 369. — [21]) *Fellner, B.*, Über Impfungsversuche mit Pirquetschen Papelsubstanzen am Menschen. Wien. klin. Wochenschr. **32**, 936. — [22]) *Fränkel, C.*, Über die Wirkung der Tuberkelbacillen von der unverletzten Haut aus. Hyg. Rundschau 1910, Nr. 15. — [23]) *Frehn*, Über die Pirquetsche Cutanreaktion und die Bedeutung der Sensibilisierung derselben. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **32**, 1. — [24]) *Ghon, A.*, Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien 1912. — [25]) *Gräff, S.* und *L. Küpferle*, Die Lungenphthise. Röntgenolog.-anatom. Atlas. J. Springer, Berlin 1923. — [26]) *v. Groer*, Die Dermoreaktionen mit besonderer Berücksichtigung pharmaco-dynamischer Funktionsprüfung der Haut. Klin. Wochenschr. **2**, 1437. — [27]) *Gynes, E.* und *R. Weissmann*, Über die Häufigkeit der inaktiven Tuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. **31**, 74. — [28]) *Hamburger, F.*, Die Tuberkulose als Kinderkrankheit. Münch.

med. Wochenschr. **55**, 2702. — [29]) *Hamburger, F.*, Tuberkulose der Kinder. Brauers Handbuch. Bd. 5. — [30]) *Hamburger, F.*, Über den Wert der Stichreaktion nach Tuberkulininjektion. Wien. klin. Wochenschr. **21**, 381. — [31]) *Hamburger, F.* und *K. Peyrer*, Über die positive und negative Phase der Tuberkulinempfindlichkeit. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **48**, 66. — [32]) *Hamburger, F.*, Die Tuberkulose des Kindesalters 1912. — [33]) *Hammer*, Über die diagnostische Tuberkulininjektion und ihre Verwendung bei Heilstättenmaterial. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **1**, 325. — [34]) *Hashimoto, M.*, Fieberstudien. Über die spezifische Überempfindlichkeit des Wärmezentrums an sensibilisierten Tieren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **78**, 370. — [35]) *Hayek, H. v.*, Tuberkuloseproblem. J. Springer, Berlin 1921. — [36]) *Hedrén*, Pathologische Anatomie und Infektionsweise der Tuberkulose des Kindes, bes. der Säuglinge. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **73**, Heft 2. — [37]) *Hesse, W.*, Gesichtspunkte zur Beurteilung der Lungenschwindsucht für den Militärarzt. Münch. med. Wochenschr. **64**, 1053. — [38]) *Hollo, Julius* und *René Amar*, Untersuchungen über die Spezifität der lokalen Tuberkulinallergie des Menschen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **47**, 363. — [39]) *Hübschmann*, Über primäre Herde, Miliartuberkulose und Tuberkuloseimmunität. Münch. med. Wochenschr. **69**. — [40]) *Jadassohn, W.* und *H. Martenstein*, Über die Abschwächung der Tuberkulinwirkung durch menschliches Serum. Klin. Wochenschr. **2**, 1213. — [41]) *Jaffé, H.* und *Löwenstein*, Das histologische Reaktionsbild der tuberkulösen Reinfektion. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **50**, 129. — [42]) *Koch, R.*, Die Ätiologie der Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. **19**, 221. — [43]) *Koch, R.*, Mitt. a. d. kais. Gesundheitsamt **2**, 1. — [43a]) *Koch, R.*, X. internat. Med. Kongreß, Berlin. Dtsch. med. Wochenschr. **16**, 757. — [45]) *Koch, R.*, Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. **16**, 1029. — [46]) *Kögel*, Über die Pirquet'sche Cutanreaktion in abgestuften Dosen in bezug auf die Prognose und die Tuberkulintherapie bei der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **23**, 43. — [47]) *Kraemer, C.*, Gegen die Tuberkulinreaktion des Tuberkulosefreien und die 1 mg-Tuberkulindiagnose. Zeitschr. f. Tuberkul. **29**, 230. — [48]) *Kuss*, De l'hérédité parasitaire de la Tuberculose humaine. Thèse de Paris 1898; zitiert nach *Puhl* [siehe [67]]. — [49]) *Lewandowsky*, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere. **16**, Abt. I, S. 489. — [50]) *Lichtenhahn, F.*, Atemgeräusche. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, S. 816. — [51]) *Liebermeister, G.*, Tuberkulose. J. Springer 1921. — [52]) *v. Litzner*, Über ein Symptom zur Feststellung der Herdreaktion in der Lunge nach Tuberkulinimpfung. Münch. med. Wochenschr. **62**, 1077. — [53]) *Löwenstein*, zitiert nach *F. Hamburger*. Münch. med. Wochenschr. **64**, 841. — [54]) *Moewes, C.*, Über die diagnostische und prognostische Verwertbarkeit der Tuberkulinreaktion. Münch. med. Wochenschr. **70**, S. 564. — [55]) *Müller, L. R.*, Das vegetative Nervensystem. J. Springer, Berlin 1920. — [56]) *Müller, Otfried*, Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche. F. Enke, Stuttgart 1922, S. 94. — [57]) *Müller, W.*, Untersuchungen über statische und dynamische Immunität bei Tuberkulose. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **36**, 291. — [58]) *Parrot*, zitiert nach *Puhl* [siehe [67]]. — [59]) *Petruschky, J.*, Primäre, sekundäre und tertiäre Tuberkulose. Klin.-therap. Wochenschr. **24**, Heft 29/30. — [60]) *Petruschky, J.*, Dtsch. med. Wochenschr. **23**, 621. — [61]) *Peyrer, K.*, Jahreszeitliche Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit und mancher Tuberkuloseerkrankungen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **48**, 137. — [62]) *Peyrer, K.*, Tuberkulinbeobachtungen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **51**, 283. — [63]) *v. Pirquet*, Vaccination und vaccinale Allergie. Deuticke, Leipzig. — [64]) *v. Pirquet*, Allergie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **1**, 420. — [65]) *v. Pirquet*, Tuberkulose. Feer, Lehrbuch der Kinderheilkunde. Fischer, Jena 1920. — [66]) *Pohl-Drasch, G.*, Beobachtungen über cutane und subcutane Impfungen mit Tuberkulin. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **51**, 177. — [67]) *Puhl, H.*, Über phthisische Primär- und Reinfektion der Lunge. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **52**, 116. — [68]) *Ranke, K. E.*, Primäraffekt, sekundäre und tertiäre Stadien der Lungentuberkulose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119** und **129**. — [69]) *Ranke, K. E.*, Die Tuberkulose der verschiedenen Lebensalter. Münch. med. Wochenschr. **60**, 2153. — [70]) *Ranke, K. E.*, Zur Diagnostik der kindlichen Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. **61**, 2. Hälfte. 1918. — [71]) *Ranke, K. E.*, Primäre, sekundäre und tertiäre Tuberkulose des Menschen. Münch. med. Wochenschr. **64**, 305. — [72]) *Ranke, K. E.*, Bemerkungen zur klinischen Diagnose der Entwicklungsformen der menschlichen Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. **69**, 71. — [73]) *Röckemann, W.*, Die Bedeutung der vasomotorischen Erregbarkeit der Haut für den Ausfall der Pirquet'schen Cutanreaktion als

Ausdruck eines spezifischen und unspezifischen „Reizzustandes" des Körpers. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **49**, 301. — [74]) *Röckemann, W.*, Untersuchungen über Tuberkulincutanreaktionen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **53**, 37. — [75]) *Rolly, Fr.*, Über die Beeinflussung der durch Bakterientoxine hervorgerufenen Hautreaktionen. Münch. med. Wochenschr. **58**, 1285. — [76]) *Römer, P. H.*, Über Immunität gegen „natürliche" Infektion mit Tuberkelbacillen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **22**, 265. — [77]) *Römer, P. H.* und *Joseph*, Experimentelle Tuberkulosestudien. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **17**, 281. — [78]) *Sahli, H.*, Über Tuberkulinbehandlung mit besonderer Berücksichtigung der Intracutanbehandlung. Schweiz. med. Wochenschr. 1920, S. 562. — [79]) *Salis, G. v.*, 125 Fälle periodisch wiederholter, abgestufter Pirquet-Reaktionen während der Heilstättenkur. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **34**, 145. — [80]) *Schürmann, P.*, Ablauf und anatomische Erscheinungsformen der Tuberkulose des Menschen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **57**, 181. — [81]) *Selter, H.* und *E. Tancré*, Weitere Untersuchungen über die Wirkungen des Tuberkulins. Zeitschr. f. Tuberkul. **35**, 171. — [82]) *Sollmann* und *Torald*, Endermic Reactions I und II. Journ. of pharm. a. exp. therap. **9**, 309 und 391. 1917. — [83]) *Sorgo*, zitiert bei *Hollo* und *Amar* [siehe [38])]. — [84]) *Staehelin, R.*, Die Tuberkulose der Lungen. Handbuch der inneren Medizin. Mohr und Staehelin, S. 562, 563. — [85]) *Tendeloo, N. P.*, Pathologische Anatomie. Brauers Handbuch. Bd. I, S. 57. — [86]) *Tobias*, Zur Spezifität der Tuberkulinreaktion Klin. Wochenschr. **1**, 2571. — [87]) *Ulrici, H.*, Kritik der physikalischen Untersuchungen der Lungen. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **50**, 221. — [88]) *Wolff-Eisner*, Über Tuberkulin zu diagnostischen Zwecken. Zeitschr. f. Tuberkul. **33**, 340.